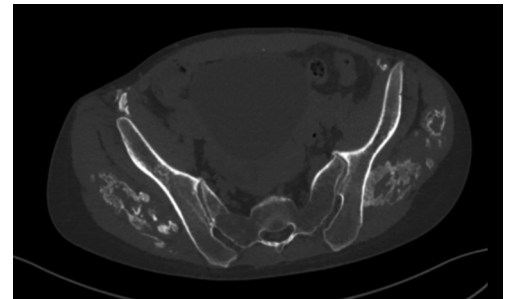
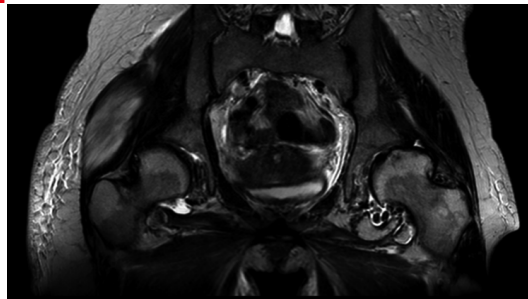


RHEUMATOLOGY FORUM

Forum REUMATOLOGICZNE

OFICJALNE CZASOPISMO EDUKACYJNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA REUMATOLOGICZNEGO



Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią — aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego

Treatment with secukinumab in patients with axial and peripheral spondyloarthritis: update of the Polish Society for Rheumatology experts' statement

Marcin Stąjszczyk, Bogdan Batko, Marek Brzosko, Sławomir Jeka, Mariusz Korkosz, Eugeniusz J. Kucharz, Piotr Leszczyński, Jerzy Świerkot, Piotr Wiland, Włodzimierz Samborski

Tofacitinib — nowy lek w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit

Tofacitinib — a new kid on the block in the therapy of inflammatory bowel disease

Piotr Eder, Agnieszka Dobrowolska

Rola odpowiedzi przeciwvirusowej z udziałem interferonów w patogenezie chorób autoimmunologicznych i nowe możliwości terapeutyczne

Role of interferon-mediated antiviral response in the pathogenesis of autoimmune diseases and new therapeutic options

Olga Gumkowska-Sroka, Przemysław J. Kotyla

Mechanizm, działanie i skuteczność glikokortykosteroidów w polimialgii reumatycznej i olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic — czy te leki są zawsze skuteczne?

Mechanism, action and efficacy of corticosteroids in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: are these drugs always effective?

Bogna Grygiel-Górniak, Agnieszka Szczepańska, Marta Lubarska, Włodzimierz Samborski

Zespół aktywacji makrofagów u 3-letniej dziewczynki w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów powikłanego poszerzeniem lewej tętnicy wieńcowej — trudności diagnostyczne

Macrophage activation syndrome in a 3-year-old girl in the course of systemic form of juvenile idiopathic arthritis complicated by left coronary artery dilatation — diagnostic difficulties

Aleksandra Kulikowska, Izabela Dybowska-Gotota, Magdalena Krajewska-Włodarczyk

Choroba Stilla u dorosłych powikłana zespołem aktywacji makrofagów

Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease

Bernadetta Paszkowska, Tacja Barczyńska, Sławomir Jeka

Wiesław Romanowski — wspomnienie

**KONFERENCJA
HYBRYDOWA**



POZNAŃ, 15–18 WRZEŚNIA 2021 ROKU

XXIV ZJAZD POLSKIEGO TOWARZYSTWA REUMATOLOGICZNEGO

SZCZEGÓLNE INFORMACJE ORAZ REJESTRACJA
DOSTĘPNE NA STRONIE INTERNETOWEJ:

WWW.ZJAZDPTR.VIAMEDICA.PL

BIURO ORGANIZACYJNE



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



Virtual Meeting jest skierowany do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).



19-0159 001.011

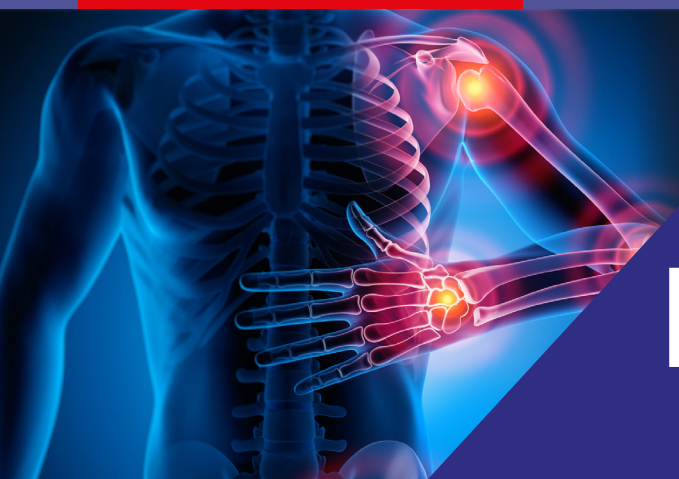


VI KONFERENCJA

Forum REUMATOLOGICZNE

OFICJALNEGO CZASOPISMA EDUKACYJNEGO POLSKIEGO TOWARZYSTWA REUMATOLOGICZNEGO

ON-LINE | 18–19 CZERWCA 2021 ROKU



EULAR HOT NEWS 2021

PO RAZ KOLEJNY ZMIERZYMY SIĘ Z KONTROWERSJAMI W REUMATOLOGII

Przewodniczący Komitetu Naukowego:

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski

prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko

prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Kucharz

www.eular.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT MEDIALNY



tvmed

PARTNER



20-6004.001.011

Webinar jest skierowany do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)

Forum REUMATOLOGICZNE

SERWIS EDUKACYJNY POD PATRONATEM POLSKIEGO TOWARZYSTWA REUMATOLOGICZNEGO



PANEL KONSULTANTA KRAJOWEGO
W DZIEDZINIE REUMATOLOGII



MATERIAŁY EDUKACYJNE



KALENDARIUM KONFERENCJI



ZALECENIA I WYTYCZNE



WYWIADY



BLOG



Wejdź na
www.forumreumatologiczne.pl
i bądź na bieżąco!


VIA MEDICA



18-0005-001.002

REDAKCJA**Redaktor Naczelny:**

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski (Poznań)

Zastępca Redaktora Naczelnego:

prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko (Szczecin)

Sekretarz redakcji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Leszczyński (Poznań)

dr n. med. Katarzyna Pawlak-Buś (Poznań)

dr hab. n. med. Dorota Sikorska (Poznań)

REDAKTORZY DZIAŁÓW**Reumatoidalne zapalenie stawów:**

prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko (Szczecin)

prof. dr hab. n. med. Sławomir Jeka (Bydgoszcz)

Spondyloartropatie:

dr hab. n. med. Mariusz Korkosz, prof. UJ (Kraków)

dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM (Kraków)

Choroby układowe tkanki łącznej:

prof. dr hab. n. med. Stanisław Sierakowski (Białystok)

prof. dr hab. n. med. Piotr Leszczyński (Poznań)

Choroby wywołane przez kryształki:

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski (Gdańsk)

dr n. med. Żaneta Smoleńska (Gdańsk)

Choroby metaboliczne kości:

prof. dr hab. n. med. Piotr Leszczyński (Poznań)

dr hab. n. med. Mariusz Korkosz, prof. UJ (Kraków)

Choroba zwyrodnieniowa stawów i zespoły bólowe tkanek miękkich:

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski (Poznań)

dr n. med. Wojciech Romanowski (Śrem)

Choroby reumatyczne wieku rozwojowego:

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Smolewska (Łódź)

dr hab. n. med. Zbigniew Żuber, prof. KA AFM (Kraków)

Diagnostyka obrazowa chorób reumatycznych:

prof. dr hab. n. med. Sławomir Jeka (Bydgoszcz)

dr hab. n. med. Mariusz Korkosz, prof. UJ (Kraków)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.**Forum Reumatologiczne** (ISSN: 2450-3088, e-ISSN: 2451-1145)

jest czasopismem wydawanym

cztery razy w roku przez VM Media Sp. z o.o. VM Group sp.k.

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94

faks: 58 320 94 60; e-mail: viamedica@viamedica.pl; www.viamedica.pl

Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie:

https://journals.viamedica.pl/forum_reumatologiczne**Adres Redakcji:**

Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski,

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. 28 Czerwca 1956 r. nr 135/14, 61-545 Poznań

tel./faks: 61 831 02 44

Prenumerata:

W 2021 roku cena dla instytucji z Polski wynosi 150 zł za prenumeratę elektroniczną.

Dla odbiorców indywidualnych z Polski cena wynosi 75 zł za prenumeratę elektroniczną.

tel.: 58 320 94 94, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Fortis Bank Polska SA Oddz. Gdańsk

nr konta: 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną:

https://journals.viamedica.pl/forum_reumatologiczne**Polityka zdrowotna i lekowa w reumatologii:**

dr n. med. Marcin Stajszyk (Ustroń)

dr n. med. Wojciech Romanowski (Śrem)

prof. dr hab. n. o zdrowiu Ewa Mojs (Poznań)

Redaktor prowadzący:

Olga Hollek (Gdańsk)

RADA NAUKOWA**Przewodniczący:**

Prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Kucharz (Katowice)

Członkowie:

dr hab. n. med. Bogdan Batko, prof. KA AFM (Kraków)

prof. dr hab. n. med. Marek Bolanowski (Wrocław)

prof. dr hab. n. med. Ewa Bryl (Gdańsk)

prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko (Szczecin)

dr hab. n. med. Bogna Grygiel-Górniak (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Sławomir Jeka (Bydgoszcz)

dr hab. n. med. Jacek Kaczmarczyk, prof. UM (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Jerzy Konstantynowicz (Białystok)

dr hab. n. med. Mariusz Korkosz, prof. UJ (Kraków)

prof. dr hab. n. med. Przemysław Kotyla (Katowice)

prof. dr hab. n. med. Otylia Kowal-Bielecka (Białystok)

dr hab. n. med. Magdalena Krajewska-Włodarczyk (Olsztyn)

dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska, prof. NIGRI (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Anna Kuryliszyn-Moskal (Białystok)

prof. dr hab. n. med. Piotr Leszczyński (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Maria Majdan (Lublin)

prof. dr hab. n. o zdrowiu Ewa Mojs (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Andrzej Nowakowski (Poznań)

dr hab. n. med. Marzena Olesińska, prof. NIGRI (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Wojciech Pluskiewicz (Katowice)

prof. dr hab. n. med. Leszek Romanowski (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Lidia Rutkowska-Sak (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Stanisław Sierakowski (Białystok)

dr hab. n. med. Dorota Sikorska (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Elżbieta Smolewska (Łódź)

prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Wiktorowicz (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Piotr Wiland (Wrocław)

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski (Gdańsk)

prof. dr hab. n. med. Irena Zimmermann-Górska (Poznań)

prof. dr hab. n. med. Ryszard Żaba (Poznań)

dr hab. n. med. Zbigniew Żuber, prof. KA AFM (Kraków)

Reklamy:

Należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica

Dział Sprzedaży Korporacyjnej

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel.: 58 320 94 94

e-mail: dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Forum Reumatologiczne jest indeksowane w: Ariantia, Cross Ref, EBSCO, Główna Biblioteka Lekarska, Google Scholar, Index Copernicus, Polska Bibliografia Naukowa, Ulrich's Periodicals Directory

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/forum_reumatologiczne/about/legalNote
Zasady edycji i wytyczne dla autorów zamieszczono na stronie internetowej pisma https://journals.viamedica.pl/forum_reumatologiczne



Cykl *Virtual Meetings*: Wyzwania i standardy w reumatologii w 2021 roku

Spotkanie 1

28 stycznia 2021 roku

Spotkanie 2

18 marca 2021 roku

Spotkanie 3

24 listopada 2021 roku



PRZEWODNICZĄCY KOMITETU NAUKOWEGO:

prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski

Szczegóły i bezpłatna rejestracja na stronie internetowej:

www.wyzwaniareumato.viamedica.pl

ORGANIZATOR



Cykl *Virtual Meeting* jest skierowany tylko do osób uprawnionych do wystawienia recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz.U. z 2019 r. poz. 499).



20-6001.001.011

Forum **REUMATOLOGICZNE**

RHEUMATOLOGY FORUM

OFICJALNE CZASOPISMO EDUKACYJNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA REUMATOLOGICZNEGO

Numer 1, tom 7, rok 2021

STANOWISKO EKSPERTÓW

Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią — aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego

Treatment with secukinumab in patients with axial and peripheral spondyloarthritis: update of the Polish Society for Rheumatology experts' statement

Marcin Stajszczyk, Bogdan Batko, Marek Brzosko, Sławomir Jeka, Mariusz Korkosz, Eugeniusz J. Kucharz, Piotr Leszczyński, Jerzy Świerkot, Piotr Wiland, Włodzimierz Samborski 1

PRACE POGLĄDOWE

Tofacitinib — nowy lek w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit

Tofacitinib — a new kid on the block in the therapy of inflammatory bowel disease

Piotr Eder, Agnieszka Dobrowolska 13

Rola odpowiedzi przeciwwirusowej z udziałem interferonów w patogenezie chorób autoimmunologicznych i nowe możliwości terapeutyczne

Role of interferon-mediated antiviral response in the pathogenesis of autoimmune diseases and new therapeutic options

Olga Gumkowska-Sroka, Przemysław J. Kotyla 19

Mechanizm, działanie i skuteczność glikokortykosteroidów w polimialgii reumatycznej i olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic — czy te leki są zawsze skuteczne?

Mechanism, action and efficacy of corticosteroids in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: are these drugs always effective?

Bogna Grygiel-Górniak, Agnieszka Szczepańska, Marta Lubarska, Włodzimierz Samborski 27

PRZYPADKI KLINICZNE

Zespół aktywacji makrofagów u 3-letniej dziewczynki w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów powikłanego poszerzeniem lewej tętnicy wieńcowej — trudności diagnostyczne

Macrophage activation syndrome in a 3-year-old girl in the course of systemic form of juvenile idiopathic arthritis complicated by left coronary artery dilatation — diagnostic difficulties

Aleksandra Kulikowska, Izabela Dybowska-Gołota, Magdalena Krajewska-Włodarczyk 35

Choroba Still'a u dorosłych powikłana zespołem aktywacji makrofagów

Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease

Bernadetta Paszkowska, Tacja Barczyńska, Sławomir Jeka 41

LIST DO REDAKCJI

Wiesław Romanowski — wspomnienie 47





dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



sprzęt medyczny



**książki prowadzane
na zamówienie**

**Zapraszamy do zaponania się
z ofertą IKAMED już teraz!**

www.ikamed.pl

Słowo od Redakcji

Pomimo obiektywnych trudności kontynuujemy edycję naszego pisma.

W obecnym numerze aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczącego poszerzenia zastosowania sekukinumabu w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią. Kolejna publikacja pochodząca z Katedry i Kliniki Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu pokazuje nowe możliwości leczenia naszych chorych ze spondyloartropatiami i towarzyszącymi nieswoistymi zapaleniami jelit z zastosowaniem tofacitinibu, leku z grupy inhibitorów kinaz JAK, coraz bardziej dostępnych dla naszych pacjentów. Publikacja z ośrodka katowickiego w sposób niezwykle przekonujący informuje nas o roli odpowiedzi przeciwwirusowej z udziałem interferonów w patogenezie chorób autoimmunologicznych i idących za tym nowych możliwości terapeutycznych. Ostatnią pracą poglądową jest praca z ośrodka poznańskiego, poddająca pod dyskusję skuteczność glikokortykosteroidów w leczeniu polimialgii reumatycznej i olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. Bieżący numer uzupełniają jak zwykle bardzo ciekawe przypadki kliniczne z Klinik w Olsztynie i Bydgoszczy.

Ze smutkiem informujemy o odejściu doktora Wiesława Romanowskiego, osoby niezwykle zasłużonej dla wielkopolskiej i polskiej reumatologii, o czym list do redakcji.

Pożytecznej lektury



Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski
Redaktor Naczelny



Marcin Stajszczyk¹, Bogdan Batko², Marek Brzosko³, Sławomir Jeka⁴, Mariusz Korkosz⁵,
Eugeniusz J. Kucharz⁶, Piotr Leszczyński⁷, Jerzy Świerkot⁸, Piotr Wiland⁸, Włodzimierz Samborski⁹

¹Oddział Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności im. gen. J. Ziętka w Ustroniu

²Klinika Reumatologii i Immunologii Szpitala Specjalistycznego im. Józefa Dietla w Krakowie

³Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Immunologii Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

⁴Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, *Collegium Medicum*

Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Jana Bizuela w Bydgoszczy

⁵Oddział Kliniczny Reumatologii i Immunologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, Zakład Reumatologii i Balneologii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁶Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁷Katedra Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Oddział Reumatologii i Osteoporozy Wielospecjalistycznego Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu

⁸Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁹Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią — aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego

Treatment with secukinumab in patients with axial and peripheral spondyloarthritis: update of the Polish Society for Rheumatology experts' statement

STRESZCZENIE

Aktualna strategia leczenia systemowego w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) obejmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory TNF-alfa (iTNF) oraz inhibitory IL-17. Inhibitory TNF stanowią bardzo skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z osiową spondyloartropatią, ale część chorych nie odpowiada na stosowane leczenie lub występują u nich objawy niepożądane. Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym przeciwko IL-17A, którego skuteczność w leczeniu pacjentów z ZZSK potwierdzono w badaniach klinicznych. Sekukinumab szybko i trwale zmniejsza aktywność choroby w stopniu porównywalnym z inhibitorami TNF. Prowadzi także do istotnej poprawy jakości życia

oraz zmniejsza stopień niesprawności i zmęczenia u pacjentów z aktywnym ZZSK. Sekukinumab jest zarejestrowany do leczenia pacjentów z ZZSK i tłuszczowym zapaleniem stawów (ŁZS) od 2015 roku. Oprócz korzystnego efektu klinicznego sekukinumab hamuje postęp uszkodzenia radiologicznego u około 80% pacjentów z ZZSK i około 84% pacjentów z ŁZS. Od 2020 roku sekukinumab jest zarejestrowany także do leczenia pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych (nr-axSpA). Wyniki rejestracyjnego badania klinicznego wykazały skuteczność sekukinumabu w tej grupie chorych w odniesieniu do wielu punktów końcowych, takich jak: ASAS40, BASDAI, BASFI, SF-36, ASQoL czy ASDAS-CRP. Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą według ASDAS-CRP był 2,5-krotnie większy w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z placebo (RR = 2,55

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Stajszczyk
Oddział Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych, Śląskie Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności im. Gen. J. Ziętka
ul. Szpitalna 11, 43–450 Ustroń
e-mail: marcin.stajszczyk@mp.pl

[95% CI: 1,45; 4,47] p = 0,001). Dodatkowo u pacjentów leczonych sekukinumabem obserwowano zahamowanie objawów zapalenia w stawach krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego. Powyższe wyniki pokazują, że pacjenci z nr-axSpA zyskali nową skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną. Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność sekukinumabu w leczeniu pacjentów z ŁZS, w tym takich objawów, jak zapalenie stawów obwodowych, zapalenie ścięgien

i zapalenie palców oraz łuszczyca skóry i paznokci, sekukinumab może stanowić także skuteczną opcję leczenia u części pacjentów z obwodową SpA.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 1–12

Słowa kluczowe: sekukinumab, interleukina 17A; osiowa spondyloartropatia; obwodowa spondyloartropatia; zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

WSTĘP

Spondyloartropatie zapalne (SpA, *spondyloarthropathy*) to grupa chorób reumatycznych, których głównym objawem klinicznym jest przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów osiowych. Jest to wynik procesu zapalnego obejmującego stawy krzyżowo-biodrowe oraz stawy kręgosłupa. Najczęstszą postacią SpA jest zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Choroba ma charakter postępujący i bardzo często doprowadza do całkowitego zarośnięcia stawów i skostnienia więzadeł, co skutkuje klinicznie sztywnością kręgosłupa. Początek choroby ma miejsce w młodym wieku, a szczyt zachorowań przypada na około 30. rok życia. To powoduje, że skutki społeczne i ekonomiczne choroby są o wiele większe niż w przypadku innych chorób zapalnych układu kostno-stawowego, których szczyt zachorowania przypada na starszy wiek pacjentów [1].

Choroba może przebiegać z zajęciem tylko szkieletu osiowego, ale u części pacjentów ma charakter heterogeny z jednoczesnym występowaniem tak zwanych objawów obwodowych, czyli zapalenia stawów obwodowych (*synovitis*), przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*). Ponadto w przebiegu choroby często dochodzi do zapalnych manifestacji pozastawowych, takich jak zapalenie błony naczyniowej oka (najczęściej przedniego odcinka), łuszczyca i nieswoiste zapalne choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Rozpoznanie choroby względem pierwszych objawów bywa opóźnione nawet do 10 lat, co znacząco zmniejsza szanse na skuteczne leczenie i zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz sprawności fizycznej, a także łączy się z przedwczesną śmiertelnością chorych, przede wszystkim z powodu incydentów sercowo-naczyniowych lub towarzyszących zakażeń.

Leczenie SpA oparte jest na terapiach klasycznych, a w przypadku ich nieskuteczności na lekach biologicznych z grupy inhibitorów czynnika martwicy nowotworów alfa lub inhibitorów interleukiny 17. Jednym z nich jest sekukinumab, który okazał się skuteczny u pacjentów z różnymi postaciami klinicznymi SpA. Niniejsza publikacja stanowi aktualizację stanowiska z 2017 roku [2] w związku z publikacją wyników nowych badań klinicznych i w związku z tym nowych możliwości terapeutycznych w praktyce klinicznej.

POSTACIE KLINICZNE I EPIDEMIOLOGIA

Spondyloartropatia zgodnie z rekomendacjami *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) obejmuje postać osiową SpA (axSpA, *axial SpA*) oraz postać obwodową SpA (pSpA, *peripheral SpA*) [3, 4]. Termin axSpA obejmuje (1) pacjentów spełniających zmodyfikowane kryteria nowojorskie rozpoznania ZZSK, które wymagają stwierdzenia określonego zaawansowania uszkodzenia stawów krzyżowo-biodrowych w konwencjonalnym badaniu radiograficznym (tzw. radiograficzna axSpA), oraz (2) pacjentów z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego — którzy w konwencjonalnym badaniu radiograficznym nie spełniają kryteriów nowojorskich dla ZZSK (nieradiograficzna axSpA, nr-axSpA). Do osiowych SpA zalicza się także postać osiową łuszcycowego zapalenia stawów.

Rozpoznanie axSpA może zostać postawione u chorych z zapalnym bólem krzyża, który wystąpił przed 45. rokiem życia i utrzymuje się ≥ 3 miesiące z (1) jednoczesnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowane badaniem obrazowym (rezonansu magnetycznego lub radiologicznym) oraz występowaniem ≥ 1 innej cechy SpA albo (2) występowaniem antygenu HLA-B27 oraz

obecnością ≥ 2 innych cech SpA. Dodatkowe cechy SpA brane pod uwagę to zapalny ból krzyża, zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*; w obrębie pięty), zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie palców (*dactylitis*), łuszczycy, choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dobra odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), SpA w wywiadzie rodzinnym, HLA-B27 i zwiększone stężenie CRP w surowicy [3]. W praktyce klinicznej zapalenie stawów obwodowych, *enthesitis* i *dactylitis* występują odpowiednio u około 30%, 13,5% i 5,5% pacjentów z ZZSK i w podobnym odsetku u chorych z nr-axSpA [4].

Kryteria rozpoznania pSpA to występowanie zapalenia stawów lub przyczepów ścięgniastych lub palców oraz (1) obecność ≥ 1 z cech SpA, takich jak: zapalenie błony naczyniowej oka, łuszczycy, choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, poprzedzające zakażenie, HLA-B27 i zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym, lub (2) obecność ≥ 2 z cech SpA, takich jak: zapalenie stawów, zapalenie przyczepów ścięgniastych, zapalenie palców, zapalny ból krzyża (kiedykolwiek) i SpA w wywiadzie rodzinnym [5]. Łuszczycowe zapalenie stawów stanowi jedną z postaci pSpA, a łuszczycy stanowi najczęstszą manifestację pozastawową w pSpA (43–53%). Nieswoiste choroby zapalne jelit występują u 4–7%, a zapalenie błony naczyniowej oka u 2–6% chorych z pSpA [6].

Częstość występowania ZZSK w populacji ogólnej szacowana jest na 0,3–1,5%, w tym około 0,3–0,4% w krajach Europy Środkowej. Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu z populacją ogólną z uwagi na występujące powikłania, w tym kardiologiczne. Dodatkowo w związku z postępującym ograniczeniem sprawności około 10–30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby. Nieradiograficzna axSpA według różnych badań dotyczy od około 0,1–0,5% do nawet powyżej 1% populacji, co może ją czynić równie częstą jak reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [1, 6].

W jednym z badań wykazano, że spośród osób zgłaszających przewlekły ból krzyża (*chronic lower back pain*), co jest jedną z najczęstszych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów, u 39% zdiagnozowano zapalny ból krzyża, z czego 29% spełniało kryteria rozpoznania nr-axSpA [7]. Według różnych badań w populacji chorych ze spondyloartropatią odsetek pacjentów spełniających kryteria klasyfi-

kacyjne ASAS dla pSpA wynosił około 25% [6, 8]. U około 12–20% chorych z pSpA występuje zapalny ból pleców, natomiast subkliniczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego może dotyczyć nawet 2-krotnie większego odsetka pacjentów [9].

Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest bardzo często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców. Ponadto obciążenie chorobą i jej wpływ na jakość życia w obu postaciach — radiograficznej i nieradiograficznej — nie różni się istotnie. Dysponując lekami skutecznymi wobec różnych objawów SpA, można efektywnie hamować aktywność choroby, przyczyniając się jednocześnie do poprawy jakości życia pacjentów.

LECZENIE KLASYCZNE SPONDYLOARTROPATII ZAPALNYCH

Aktualnie obowiązujące rekomendacje leczenia axSpA zostały opublikowane wspólnie przez ASAS i *European League Against Rheumatism* (EULAR) w 2016 roku i stanowią aktualizację rekomendacji z 2010 roku opartych na nowych badaniach klinicznych i opiniach ekspertów [10]. Zawierają one 13 wytycznych, z czego dwie są nowe, dwie powstały z podziału jednej poprzedniej, a jedną usunięto. Zgodnie z nimi leczenie pacjentów z axSpA powinno obejmować współpracę lekarzy różnych specjalności z uwagi na zróżnicowanie kliniczne choroby, a cały proces terapii powinien być koordynowany przez reumatologa. Głównym celem terapii jest poprawa jakości życia pacjentów poprzez kontrolę objawów klinicznych, takich jak przewlekły ból, hamowanie zapalenia, zapobieganie uszkodzeniu strukturalnemu stawów, zachowanie/przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie. Leczenie powinno obejmować metody nefarmakologiczne oraz farmakologiczne [10, 11].

Lekami pierwszego rzutu są NLPZ stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce. Stwierdzenie nieskuteczności terapii NLPZ jest możliwe po zastosowaniu co najmniej dwóch leków z tej grupy przez okres 4 tygodni łącznie i braku efektu klinicznego wyrażonego aktywną chorobą zgodnie z wartością złożonych wskaźników aktywności choroby,

jak ASDAS co najmniej 2,1 lub BASDAI co najmniej 4 [10]. W przypadku pacjentów z zajęciem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych lub palców, oprócz stosowania NLPZ w łagodnych przypadkach, zaleca się sulfasalazynę lub metotreksat oraz w uzasadnionych przypadkach leczenie miejscowe glikokortykosteroidami [11].

LECZENIE BIOLOGICZNE SPONDYLOARTROPATII ZAPALNYCH

Niepowodzenie terapii klasycznej jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów czynnika nowotworów α (TNF- α , *tumour necrosis factor α* [iTNF]) oraz leku biologicznego hamującego aktywność IL-17A (iIL-17). Spośród wszystkich leków biologicznych stosowanych aktualnie w leczeniu axSpA, rekomendacje z 2016 roku wymieniają cztery iTNF, które mogą być stosowane, zarówno w radiograficznej (ZZSK), jak i nieradiograficznej postaci axSpA — adalimumab, etanercept, certolizumab pegol i golimumab. Kwalifikacja do terapii infliksymabem, będącym kolejnym iTNF wymaga obecności uszkodzenia strukturalnego w stawach krzyżowo-biodrowych, odpowiadającego zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim ZZSK w konwencjonalnym badaniu radiograficznym [10, 11]. Rekomendacje z 2016 roku wskazują także na warunek strukturalnego uszkodzenia stawów w przypadku leczenia sekukinumabem, będącym inhibitorem IL-17A. Należy oczekiwać zmiany tego zalecenia przy okazji kolejnej aktualizacji, ponieważ 28 kwietnia 2020 roku wskazania do stosowania sekukinumabu rozszerzono o nieradiograficzną postać axSpA.

Punkt 9 rekomendacji zawiera informację, że leczenie biologiczne powinno być rozważone u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego. Druga część tej wytycznej wskazuje, że „aktualną praktyką jest rozpoczynanie leczenia od iTNF”. Taki zapis wynika, jak podkreślono, z długiej obecności leków z grupy iTNF w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. Zaznaczono, że podobny zapis zawarty był w poprzednich rekomendacjach EULAR odnośnie leczenia RZS w chwili wejścia do praktyki klinicznej leków o innych mechanizmach działania niż hamowanie TNF- α . Analogiczna sytuacja ma miejsce obecnie w leczeniu axSpA. Zapis ten nie ogranicza możliwości zastosowania leku z grupy iIL-17 w pierwszej linii leczenia biologicznego.

Należy zaznaczyć, że stopień rekomendacji dla obu leków w pierwszej linii to A, a poziom dowodów to 1a dla iTNF oraz 1b dla iIL-17 [10].

W przypadku niepowodzenia terapii iTNF w pierwszej linii należy rozważyć zastosowanie drugiego iTNF lub iIL-17. W przypadku sekwencyjnej terapii iTNF stopień rekomendacji to B, a poziom dowodów 2, natomiast w przypadku zmiany na lek z grupy iIL-17 stopień rekomendacji i poziom dowodów są wyższe — A i 1b, odpowiednio [10].

W nowej wytycznej numer 11 zapisano, że u pacjentów z utrzymującą się remisją należy rozważyć zmniejszenie dawkowania leku biologicznego, przy czym można zmniejszyć dawkę leku lub, co jest preferowane w praktyce, wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku [10].

Niewątpliwym postępowaniem w terapii axSpA jest możliwość stosowania leków o innym mechanizmie działania niż hamowanie TNF- α , których skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzono w badaniach klinicznych. Od czasu publikacji rekomendacji z 2016 roku rozszerzono wskazania do stosowania sekukinumabu o postać nieradiograficzną, ale także rejestracją we wskazaniach ZZSK i postaci nieradiograficznej axSpA objęto drugi iIL-17 — iksekizumab. Potwierdza to istotną rolę tej grupy leków w leczeniu SpA.

Pozycjonowanie leku u pacjentów z axSpA w codziennej praktyce klinicznej wymaga znajomości mechanizmu działania, profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej sekukinumabu, zarówno w odniesieniu do objawów stawowych — osiowych i obwodowych, w tym takich jak zapalenie przyczepów ścięgniastych i palców, jak i manifestacji pozastawowych, jak zapalenie błony naczyniowej oka, łuszczyca oraz zapalne choroby jelit.

ROLA INTERLEUKINY-17 W PATOGENEZIE SPONDYLOARTROPATII ZAPALNYCH

W początkowym okresie badań nad patogenezą SpA kluczową rolę przypisywano komórkom Th1 oraz TNF- α . Kolejne lata przyniosły dowody na istotne znaczenie szlaku IL17–IL23 w rozwoju choroby, co stało się podstawą rozpoczęcia badań klinicznych oceniających skuteczność hamowania IL-17A u pacjentów z SpA. Interleukina 17A produkowana jest przez wiele komórek odgrywających ważną rolę w indukowaniu i podtrzymywaniu stanu zapalnego, jak makrofagi, komórki tuczne, neutrofile oraz limfocyty T — przede

wszystkim CD4+, czyli Th17, ale także cytotoxiczne CD8+ oraz komórki T gamma/delta. Interleukina 17A oddziałuje na liczne komórki biorące udział w patogenezie objawów klinicznych SpA, takich jak: makrofagi, neutrofile, keratynocyty, komórki śródbłonna, fibroblasty, chondrocyty oraz osteoblasty i osteoklasty [12].

Badania genetyczne wykazały, że polimorfizm genu receptora IL-23 (*rs11209026, Arg381Gln*) stanowi mechanizm protekcyjny przed rozwojem ZZSK poprzez zaburzenie zdolności komórek Th17 do produkcji IL-17 pod wpływem IL-23 [13].

Ponadto zaobserwowano zdolność indukowania produkcji IL-17 i IL-23 przez HLA-B27 w badaniach *in vitro*, a u transgenicznych myszy HLA-B27 dodatnich zwiększoną ekspansję Th17 i syntezę IL-17 [14, 15]. Dodatkowo w badaniach na zwierzętach nadprodukcja IL-23 indukowała chorobę zbliżoną do SpA u ludzi z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, osteoporozą oraz wzmożonym kościotworzeniem [16, 17].

U chorych na ZZSK obserwuje się zwiększoną liczbę wielu komórek produkujących IL-17, zarówno w krążeniu, jak i w tkankach objętych zapaleniem, w tym komórek Th17 u pacjentów we wczesnym okresie SpA niezależnie od obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MR, a makrofagi chorych na ZZSK produkują zwiększoną ilość IL-23 [18–21].

SKUTECZNOŚĆ SEKUKINUMABU U CHORYCH Z ZZSK

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k przeciwko IL-17A. Aktualne zalecenia dotyczące dawkowania określają, że rozpoczynając terapię, pacjent powinien otrzymać sekukinumab w dawce 150 mg podskórnie w odstępach tygodniowych przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie 150 mg podskórnie w odstępach miesięcznych. Zmodyfikowane w ostatnich latach zapisy charakterystyki produktu leczniczego wskazują na możliwość zwiększenia dawki sekukinumabu do 300 mg w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię.

Skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu u pacjentów z ZZSK oceniono w dwóch badaniach klinicznych 3 fazy — MEASURE 1 (n = 371) oraz MEASURE 2 (n = 219) [22–26]. Do obu badań zakwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem ZZSK na podstawie zmodyfi-

kowanych kryteriów nowojorskich, z aktywną chorobą (BASDAI i ból kręgosłupa na skali VAS co najmniej 4) pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce. Ankyloza kręgosłupa była kryterium wykluczającym w obu badaniach. Ponadto, do leczenia sekukinumabem mogli zostać zakwalifikowani pacjenci, u których stwierdzono nieadekwatną odpowiedź na leczenie jednym (ale nie dwoma lub więcej) iTNF. W badaniu MEASURE 1 stanowili oni 29%, a w badaniu MEASURE 2 39%, co umożliwiło późniejszą analizę skuteczności i bezpieczeństwa leku w tej populacji pacjentów [22].

Aktualnie dla praktyki klinicznej istotne są dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku w dawce 150 mg, która jest zarejestrowana w ZZSK. W badaniu MEASURE 1 pacjenci otrzymali dożylnie dawkę nasycającą (10 mg/kg) w 0, 2, i 4. tygodniu, a następnie co miesiąc 150 lub 75 mg vs. placebo podskórnie. W 16. tygodniu odpowiedź ASAS20 uzyskało 61% pacjentów otrzymujących lek w dawce 150 mg, a ASAS40 49% spośród nich, co było znamienne lepszą odpowiedzią niż w grupie przyjmującej placebo [22].

W badaniu MEASURE 2 pacjenci otrzymali dawkę nasycającą leku 150 lub 75 mg w formie podskórnej co tydzień w pierwszym miesiącu oraz kontynuowali terapię w odstępach miesięcznych vs. placebo. Odpowiedź ASAS20, ASAS40 i ASAS5/6 w grupie leczonej dawką 150 mg wynosiła w 16. tygodniu 61%, 36% i 43%, odpowiednio, co także było znamienne statystycznie. W obu badaniach częściową remisję według ASAS osiągnięto w 16. tygodniu u kilkunastu procent chorych, co nie różniło się znamienne od wyniku w grupach otrzymujących placebo [22].

Ponadto wykazano istotną poprawę względem grupy placebo takich parametrów, jak stężenie hsCRP, wartość BASDAI (zmniejszenie w 16. tygodniu o 2,2) oraz poprawę jakości życia (SF-36 PCS, EQ-5D) i zmęczenia (FACIT-Fatigue) [22, 26]. W 2017 roku opublikowano wyniki 2-letniej obserwacji z badania MEASURE 2 [23], które potwierdzają rosnącą skuteczność terapii w odniesieniu do odpowiedzi ASAS20, ASAS40 i ASAS5/6 (71,5%, 47,5% oraz 50%, odpowiednio), a także BASDAI (-2,9) oraz wartości SF-36 PCS, EQ-5D i FACIT-Fatigue. Co ciekawe, pomimo wcześniejszych różnic w skuteczności dawki 150 mg i 75 mg, w 104. tygodniu terapii skuteczności obu dawek dla odpowiedzi ASAS20, ASAS40 i BASDAI była taka sama (71,5%,

47,5% oraz spadek o 2,9, odpowiednio) [23]. Dane te uzasadniają u pacjentów z utrzymującą się remisją próbę zmniejszenia dawki leku zgodnie z rekomendacjami.

Bardzo ważną obserwacją z obu badań jest wykazanie skuteczności klinicznej sekukinumabu u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii jednym iTNF [24]. W obu badaniach skuteczność sekukinumabu w grupie nieleczonej iTNF była wyższa ale w grupie leczonej wcześniej iTNF pozostawała także znamienne większa w porównaniu z placebo w 16. tygodniu. W badaniu MEASURE 2 skuteczność sekukinumabu 150 mg w grupie nieleczonej i leczonej wcześniej iTNF względem placebo w 16. tygodniu dla odpowiedzi ASAS20 wynosi odpowiednio 68% vs. 31% (nieleczeni) oraz 50% vs. 24% (leczeni), a dla ASAS40 odpowiednio 43% vs. 18% (nieleczeni) oraz 25% vs. 0% (leczeni) [24].

W 52. tygodniu odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź ASAS20 i ASAS40 w grupie nieleczonej iTNF to 82% i 59%, a w grupie leczonej iTNF 64% i 45%, odpowiednio. Opublikowane ostatnio wyniki 2-letniej obserwacji pokazują rosnącą skuteczność sekukinumabu 150 mg w populacji chorych po niepowodzeniu terapii iTNF względem 52. tygodnia — dla odpowiedzi ASAS20 85% vs. 59%, a dla odpowiedzi ASAS40 50% vs. 45%. Podobny wzrost odsetka odpowiedzi w 104. tygodniu względem 52. tygodnia zaobserwowano dla dawki 75 mg [24].

Bardzo ważnym wyznacznikiem długo-terminowej skuteczności terapii w SpA, w tym w ZZSK, jest wpływ leków na postęp zmian strukturalnych. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na możliwą skuteczność NLPZ w tym aspekcie w pewnej populacji pacjentów. Wczesne badania z zastosowaniem iTNF nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie dotyczące ich skuteczności w hamowaniu progresji radiologicznej w ZZSK. Badania pokazują, że skuteczność iTNF w tym względzie może się ujawnić po długim czasie terapii (ok. 8 lat) lub w przypadku wcześniejszego rozpoczęcia terapii na początkowym etapie choroby, czyli w okresie nieradiologicznym.

W badaniu MEASURE 1 po 2 latach terapii sekukinumabem postęp zmian strukturalnych oceniony na podstawie zmiany mSASSS wynosił 0,3 dla całej leczonej populacji oraz 0,38–0,52 w grupie pacjentów z czynnikami predykcyjnymi szybkiej progresji radiologicznej, takimi jak płeć męska, obecność syndesmotów w badaniu wyjściowym, palenie tytoniu oraz podwyższone stężenie białka C-reaktyw-

nego (CRP, *C-reactive protein*) we krwi [25]. U ponad 80% pacjentów nie obserwowano progresji radiologicznej w okresie 2 lat terapii. Porównanie tych wyników z danymi historycznymi z innych badań nie jest możliwe z uwagi na różnice w założeniach badań i populacjach leczonych pacjentów (np. dłuższy czas trwania choroby i wyższa wartość mSASSS wyjściowo w badaniach historycznych). Dane z badania MEASURE 1 sugerują istotny wpływ hamowania IL-17 na progresję radiologiczną, jednak brak odpowiedniej grupy kontrolnej uniemożliwia ich ostateczną interpretację [25].

SKUTECZNOŚĆ SEKUKINUMABU U CHORYCH Z NR-AXSPA

W badaniu PREVENT [27] oceniono skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu w populacji pacjentów z nr-axSpA (n = 555). Skuteczność sekukinumabu zgodnie z wymogami regulacyjnymi w Unii Europejskiej dla wszystkich punktów końcowych zmierzono w 16. tygodniu. Pacjenci otrzymywali sekukinumab podskórnie w dawce 150 mg w tygodniach 0., 1., 2. i 3., a następnie 150 mg co 4 tygodnie lub 150 mg co 4 tygodnie bez dawki nasycającej od początku badania lub placebo. Z uwagi na rejestrację leku i zalecane dawkowanie sekukinumabu w leczeniu nr-axSpA w krajach Unii Europejskiej, obejmujące stosowanie dawki nasycającej, dane z badania PREVENT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu stosowanego zgodnie z takim dawkowaniem mają aktualnie znaczenie w praktyce klinicznej i zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu.

Do badania włączano pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne SpA osiowej według ASAS przy jednoczesnym braku zmian radiograficznych spełniających zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla ZZSK. U chorych występowały dodatkowo obiektywne objawy stanu zapalnego — podwyższone stężenie CRP lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansem magnetycznym. Wykazano, że stosowanie sekukinumabu w porównaniu z placebo w 16. tygodniu leczenia wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy ASAS40, zarówno w populacji pacjentów nieleczonej wcześniej iTNF (pierwszorzędowy punkt końcowy, RR = 1,42, p = 0,021), jak i w ogólnej populacji (RR = 1,43, p = 0,016). Znamienne statystycznie przewaga sekukinumabu względem placebo obserwowana była

także w zakresie wystąpienia odpowiedzi ASAS20 (RR = 1,24, p = 0,035), ASAS 5/6 (RR = 1,69, p = 0,001), częściowej remisji według ASAS (RR = 3,09, p < 0,001) oraz co najmniej 50% poprawy wskaźnika BASDAI (RR = 1,78, p = 0,001) [27].

Podobnie aktywność choroby wyrażona za pomocą ASDAS z wykorzystaniem wysoce czułego oznaczenia stężenia CRP (hsCRP, ASDAS-CRP) była w 16. tygodniu leczenia statystycznie istotnie mniejsza podczas stosowania sekukinumabu względem placebo (-0,55, p < 0,001). Odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą według ASDAS-CRP był 2,5-krotnie większy w grupie pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu z placebo (RR = 2,55, p = 0,001). Terapia sekukinumabem wiązała się z istotnym zmniejszeniem stężenia CRP, które w 16. tygodniu leczenia było niższe o prawie 8 mg/l względem wartości wyjściowej (-5,48, p = 0,014 vs. placebo) [27].

Ponadto u pacjentów leczonych sekukinumabem obserwowano redukcję zapalenia w stawach krzyżowo biodrowych. Średnia zmiana wskaźnika obrzęku stawów krzyżowo-biodrowych według skali berlińskiej względem wartości początkowych w grupie leczonych sekukinumabem wyniosła -1,68 w porównaniu z -0,39 w grupie placebo (-1,29, p < 0,001). Poprawa dotyczyła także istotnych z punktu widzenia pacjentów funkcji fizycznych i jakości życia. W grupie sekukinumabu w porównaniu z placebo odnotowano poprawę sprawności fizycznej mierzonej za pomocą zmiany wskaźnika BASFI (-0,74, p = 0,011) oraz komponenty fizycznej SF-36 (2,64, p = 0,008). Leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązało się również z poprawą jakości życia mierzoną za pomocą kwestionariusza ASQoL (-1,61, p = 0,006) [27].

Korzystny efekt względem placebo utrzymywał się w trakcie 52 tygodni leczenia sekukinumabem w większości ocenianych punktów końcowych, w tym ASAS40 i ASDAS-CRP. Ponadto w 52. tygodniu leczenia sekukinumabem obserwowano dalsze obniżenie stężenia hsCRP oraz stopnia nasilenia zapalenia w stawach krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowej [27].

SKUTECZNOŚĆ SEKUKINUMABU U CHORYCH Z OBJAWAMI OSIOWYMI W PRZEBIEGU ŁZS

Skuteczność sekukinumabu także oceniono w badaniu MAXIMISE [28] u pacjentów z rozpoznaniem ŁZS i sklasyfikowanych na

podstawie kryteriów CASPAR, z bólem kręgosłupa w skali VAS $\geq 40/100$ i wskaźnikiem BASDAI ≥ 4 , pomimo stosowania co najmniej dwóch NLPZ. Chorzy otrzymali sekukinumab w dawce 300 mg lub 150 mg lub placebo co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie. W 12. tygodniu pacjentów otrzymujących placebo ponownie przydzielano losowo do grupy otrzymującej sekukinumab 300 lub 150 mg. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź ASAS20 dla sekukinumabu 300 mg w 12. tygodniu.

Sekukinumab w dawce 300 mg i 150 mg znacząco poprawił odpowiedź ASAS20 w porównaniu z placebo w 12. tygodniu — odpowiednio 63% i 66% w porównaniu z 31% placebo. Terapia sekukinumabem w dawce 300 mg i 150 mg w porównaniu z placebo wiązała się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia poprawy ASAS20 (OR 3,8 i 4,4, odpowiednio, p < 0,0001) [28].

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA SEKUKINUMABU W BADANIACH KLINICZNYCH

Częstość występowania wszystkich działań niepożądanych w obu badaniach klinicznych (MEASURE 1 i 2, dane zbiorcze dla 571 pacjentów) w grupach leczonych sekukinumabem względem grup placebo nie różniła się znamienne statystycznie w okresie zaślepienia badania do 16. tygodnia. W okresie 2-letniej obserwacji w badaniu MEASURE 1 najczęstszymi objawami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów leczonych sekukinumabem były: zapalenie nosa i gardła, biegunka, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, dyslipidemia oraz grypa, a w badaniu MEASURE 2: zapalenie nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunka, ból głowy i nadciśnienie tętnicze [22–26].

Występowanie działań niepożądanych o specjalnym znaczeniu, takich jak zakażenie *Candida*, choroba Leśniowskiego-Crohna, nowotwory oraz poważne incydenty sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar mózgu, nagła śmierć sercowa), było bardzo rzadkie (0,3–1,0%). Biorąc pod uwagę fizjologiczną rolę IL-17, szczególne zainteresowanie budzi częstość infekcji *Candida*, która była niska u leczonych sekukinumabem, ale większa niż u pacjentów otrzymujących placebo. Infekcje wirusem opryszczki (*Herpes*) w badaniu MEASURE 2 stwierdzono u 1,9% chorych leczonych dawką 150 mg. Neutropenia występowała u 3,1% pacjentów w badaniu MEASURE 1 i u 0,9%

w badaniu MEASURE 2 (neutropenia 3. stopnia wystąpiła tylko u jednego pacjenta stosującego dawkę 150 mg w obu badaniach, nie obserwowano neutropeni 4. stopnia u chorych stosujących dawkę 150 mg) [22–26].

W żadnym z badań klinicznych nie raportowano istotnego wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, tak jak miało to miejsce w badaniach klinicznych z zastosowaniem iTNF. Nie obserwowano także przypadków reaktywacji gruźlicy oraz zakażeń oportunistycznych [22–26]. W badaniu wykorzystującym model *in vitro* sekukinumab nie powodował reaktywacji zakażenia prątkiem gruźlicy (*M. tuberculosis*) w przeciwieństwie do adalimumabu [29], co może wskazywać na większe bezpieczeństwo terapii sekukinumabem w grupie pacjentów z utajoną gruźlicą lub narażonych na kontakt z chorym pacjentem.

Immunogenność leku jest bardzo niska i wynosi 0,3% w badaniach klinicznych. Wiąże się to z większym bezpieczeństwem terapii oraz prawdopodobnie brakiem występowania wtórnej nieskuteczności leczenia w mechanizmie neutralizacji leku przez przeciwciała przeciwelektowe [22–26].

W badaniu PREVENT leczenie sekukinumabem nie różniło się znamienne statystycznie względem placebo w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego oraz ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wykazano natomiast, że terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązała się z tendencją do istotnie większego ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (RR = 1,18, p = 0,051). W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych leczenie sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia bólu głowy (RR = 2,44, p = 0,041) [27].

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii sekukinumabem w całym okresie obserwacji należało zapalenie nosogardzieli, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych i biegunka. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych podczas terapii sekukinumabem w porównaniu z placebo. Długoterminowa terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo nie różniła się istotnie statystycznie w zakresie częstości występowania poważnych infekcji, chorób zapalnych jelit, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych czy zapalenia błony naczyniowej oka [27].

Łącznie ponad 18 tysięcy pacjentów uczestniczyło w badaniach klinicznych z zastosowaniem sekukinumabu w różnych wskazaniach, co stanowi ekspozycję wynoszącą ponad 30 tysięcy pacjentolat. Prawie 12 tysięcy pacjentów było leczonych sekukinumabem przez co najmniej jeden rok [30, 31]. W trakcie badania PREVENT nie stwierdzono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych względem dotychczas obserwowanych, występujących podczas długoterminowego stosowania sekukinumabu w populacjach pacjentów z łuszczycą plackowatą, ŁZS i ZZSK.

MIEJSCE SEKUKINUMABU W LECZENIU PACJENTÓW Z OSIOWĄ I OBWODOWĄ SPONDYLOARTROPATIA

Wyniki badań klinicznych MEASURE 1 i 2, PREVENT i MAXIMISE potwierdzają, że sekukinumab znajduje praktyczne zastosowanie w leczeniu pacjentów z różnymi postaciami klinicznymi axSpA, jak ZZSK, nr-axSpA oraz ŁZS. Lek może być zastosowany w pierwszej linii zarówno po niepowodzeniu terapii NLPZ, jak i po niepowodzeniu terapii iTNF. Zastosowanie sekukinumabu w drugiej linii leczenia biologicznego jako preferowanej opcji terapeutycznej należy rozważyć szczególnie w przypadku pierwotnej nieskuteczności iTNF. W przypadku wcześniejszej nieskuteczności więcej niż jednego iTNF efektywności sekukinumabu nie oceniono w badaniach klinicznych. W aktualnej praktyce klinicznej zastosowanie sekukinumabu jako trzeciego lub kolejnego leku biologicznego u chorych na ZZSK powinno być rozważone, jeśli przyczyną odstawienia wcześniej stosowanych iTNF była nietolerancja lub działania niepożądane. Biorąc pod uwagę inny mechanizm działania leku nie można wykluczyć skuteczności sekukinumabu także u pacjentów po nieskuteczności więcej niż jednego iTNF, co potwierdza praktyka kliniczna związana z dostępnością leku dla pacjentów w Polsce od 2018 roku.

Biorąc pod uwagę heterogeny przebieg kliniczny SpA istotna jest znajomość wpływu leku na inne niż osiowe manifestacje choroby, takie jak: zapalenie stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych, zapalenie palców, łuszczycowe zmiany skórne i paznokci, zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie jelit.

Wyniki badań klinicznych sekukinumabu u pacjentów ŁZS — FUTURE 1 i 2, wskazują na jego skuteczność w leczeniu zapalenia stawów obwodowych, w tym zapobieganiu postępowi zmian

radiologicznych u około 84% pacjentów, oraz łuszczykowych zmian skórnych [32–34], w tym łuszczyca dłoni i stóp (badanie GESTURE) oraz paznokci (badanie TRANSFIGURE) [35–37].

W 2017 roku opublikowano wyniki 2-letniej obserwacji z badania FUTURE 1 z uwzględnieniem wpływu leku na ustępowanie objawów *enthesitis* i *dactylitis* [38]. Przed włączeniem leczenia sekukinumabem objawy *enthesitis* występowały u 63%, a *dactylitis* u 51% chorych. W 104. tygodniu całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych odnotowano u 73% i 76% stosujących dawkę 150 mg i 75 mg, odpowiednio. Zapalenie palców ustąpiło całkowicie u 82% i 84%, odpowiednio [38]. Skuteczność sekukinumabu w leczeniu zapalenia przyczepów ścięgniastych potwierdzono także w populacji chorych z ZZSK [39].

Na podstawie wyników powyższych badań sekukinumab może stanowić istotną opcję leczenia także u pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla pSpA, przebiegającej z zapaleniem stawów lub przyczepów ścięgniastych lub palców. Analogicznie jak w przypadku axSpA i ŁZS, sekukinumab może być zastosowany zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia biologicznego.

Publikacje badań klinicznych sekukinumabu u chorych z ZZSK (MEASURE 1 i 2) i ŁZS (FUTURE 1 i 2) nie zawierają wyników oceny skuteczności leku u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w przebiegu tych dwóch chorób reumatycznych. Inne badania kliniczne oceniające skuteczność sekukinumabu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka przynoszą niejednoznaczne wyniki [40, 41]. Wyniki tych badań sugerują, że do osiągnięcia skuteczności sekukinumabu w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka potrzebne są duże dawki leku podawanego dożylnie, co może pozwolić na uzyskanie terapeutycznych stężeń leku w miejscu aktywnego zapalenia. W związku z powyższym sekukinumab nie jest lekiem preferowanym u pacjentów z SpA z nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka.

Podobnie brak jest dowodów wskazujących na skuteczność sekukinumabu w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. Łączna analiza pacjentów leczonych sekukinumabem w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy (3430 pacjentów), ŁZS (974 pacjentów) i ZZSK (571 pacjentów) nie wykazała zwiększonego ryzyka występowania chorób zapalnych jelit w porównaniu z obserwowanymi w tych populacjach chorymi [42]. Podobne dane pochodzą z badania w populacji pacjen-

tów z nr-axSpA, ale zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego z uwagi na zgłaszane przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu, lek nie jest zalecany u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit [43].

Niska immunogenność sekukinumabu i brak powstawania przeciwciał neutralizujących lek w trakcie terapii to niewątpliwe korzyści kliniczne. Szczególnie istotne u pacjentów z axSpA, u których leki biologiczne stosowane są przeważnie bez metotreksatu w monoterapii. U pacjentów leczonych wcześniej iTNF, u których doszło do wtórnej utraty skuteczności w mechanizmie neutralizacji leku przez przeciwciała wybór w kolejnej linii sekukinumabu wydaje się racjonalny.

Ponadto, u pacjentów z wyjściowo zaburzoną funkcją wątroby lub u pacjentów, u których doszło do istotnego wzrostu aktywności transaminaz w trakcie leczenia iTNF, będącego powodem przerwania terapii, także należy rozważyć zastosowanie w kolejnej linii preferencyjnie sekukinumabu.

Dotychczasowe wyniki badań klinicznych i doświadczalnych wskazują na brak ryzyka reaktywacji gruźlicy w trakcie leczenia sekukinumabem, ale w praktyce badanie w kierunku utajonej gruźlicy oraz leczenie chemioprophylaktyczne w przypadku dodatniego wyniku są zalecane przed włączeniem leczenia. Niemniej jednak sekukinumab może być lekiem z wyboru u pacjentów, u których potencjalne ryzyko reaktywacji lub narażenia na zarażenie prątkiem *de novo* jest duże.

Biorąc pod uwagę istotną rolę szczepień ochronnych przeciwko chorobom zakaźnym u pacjentów z chorobami zapalnymi stawów, szczególnie w dobie rosnących zagrożeń epidemicznych, ważne jest, że leczenie sekukinumabem nie wpływa negatywnie na humoralną odpowiedź na szczepienie przeciwko grypie i meningokokom [44–46], co może wskazywać, że odpowiedź na inne szczepionki w trakcie terapii także może być prawidłowa.

Dawkowanie leku jeden raz na miesiąc po pierwszych czterech tygodniach terapii może stanowić dodatkowe ważne kryterium wyboru leku po uwzględnieniu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa u poszczególnych pacjentów.

PODSUMOWANIE

Sekukinumab jest lekiem biologicznym o innym niż iTNF mechanizmie działania, którego skuteczność w leczeniu ZZSK, postaci

obwodowej i osiowej ŁZS oraz nr-axSpA została potwierdzona w badaniach klinicznych. Pozycjonowanie sekukinumabu w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową SpA powin-

no należeć do lekarza prowadzącego terapię z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji pacjenta, manifestacji klinicznych choroby oraz profilu bezpieczeństwa.

ABSTRACT

Current systemic therapeutic strategies in ankylosing spondylitis (AS) include application of non-steroidal anti-inflammatory drugs, tumour necrosis factor inhibitors (TNFi) and IL-17 inhibitors. TNFi have been shown to be highly effective in the treatment of active axial spondyloarthritis but some patients become unresponsive to or cannot tolerate these drugs. Secukinumab is a fully human monoclonal antibody that selectively binds to IL-17A. Clinical trials of secukinumab in AS patients have demonstrated significant therapeutic benefit as compared to placebo. Secukinumab shows rapid and sustained reduction in disease activity similar to that shown for TNFi, provides significant improvements in health-related quality of life and reduces functional impairment and fatigue in patients with active AS. Secukinumab has been approved for the treatment of patients with AS and psoriatic arthritis (PsA) since 2015. Despite clinical benefits, secukinumab shows no progression of spinal damage in approximately 80% of AS patients and joint damage in 84% of PsA patients as measured by x-ray over two years. Since

2020, secukinumab is also approved for the treatment of patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (SpA). The clinical registration trial showed the efficacy of secukinumab in this group of patients with respect to multiple endpoints such as ASAS40, BASDAI, BASFI, SF-36, ASQoL and ASDAS-CRP. The proportion of patients with inactive disease according to ASDAS-CRP was 2.5 times higher in the secukinumab group compared to placebo (RR = 2.55, p = 0.001). In addition, inhibition of inflammatory symptoms in the sacroiliac joints was observed in patients treated with secukinumab by MRI. The above results show that patients with axial SpA have gained a new effective and safe therapeutic option. Given the high efficacy of secukinumab in treating patients with PsA, including symptoms such as peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, skin and nail psoriasis, secukinumab may also be an effective treatment option in some patients with peripheral SpA.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 1–12

Key words: secukinumab, interleukin 17A; axial spondyloarthritis; peripheral spondyloarthritis; ankylosing spondylitis

Piśmiennictwo

1. Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12(5): 282–295, doi: [10.1038/nrrheum.2016.42](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.42), indexed in Pubmed: [27052489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27052489/).
2. Stajszczyk M, Kucharz EJ, Batko B, et al. Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartropatią — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. *Forum Reumatologiczne.* 2017; 3(2): 110–118.
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 777–783, doi: [10.1136/ard.2009.108233](https://doi.org/10.1136/ard.2009.108233), indexed in Pubmed: [19297344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297344/).
4. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18: 196, doi: [10.1186/s13075-016-1093-z](https://doi.org/10.1186/s13075-016-1093-z), indexed in Pubmed: [27586785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27586785/).
5. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(1): 25–31, doi: [10.1136/ard.2010.133645](https://doi.org/10.1136/ard.2010.133645), indexed in Pubmed: [21109520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109520/).
6. Carron P, De Craemer AS, Van den Bosch F. Peripheral spondyloarthritis: a neglected entity-state of the art. *RMD Open.* 2020; 6(1), doi: [10.1136/rmdopen-2019-001136](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001136), indexed in Pubmed: [32385142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385142/).
7. Burgos-Varga R, Wei JCC, Rahman MU, et al. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18(1): 132, doi: [10.1186/s13075-016-1027-9](https://doi.org/10.1186/s13075-016-1027-9), indexed in Pubmed: [27267875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27267875/).
8. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(4): 689–693, doi: [10.1136/annrheumdis-2013-204436](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204436), indexed in Pubmed: [24351517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24351517/).
9. de Winter JJ, Paramarta JE, de Jong HM, et al. Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2019; 5(1): e000802, doi: [10.1136/rmdopen-2018-000802](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000802), indexed in Pubmed: [30713720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30713720/).
10. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6): 978–991, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210770](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770), indexed in Pubmed: [28087505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28087505/).

11. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017; 3(1): e000396, doi: [10.1136/rmdopen-2016-000396](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000396), indexed in Pubmed: [28176964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28176964/).
12. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28(4): 359–367, doi: [10.1097/BOR.0000000000000301](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000301), indexed in Pubmed: [27152702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27152702/).
13. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, et al. Wellcome Trust Case Control Consortium, Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC), Biologics in RA Genetics and Genomics Study Syndicate (BRAGGS) Steering Committee, Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK). Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet*. 2007; 39(11): 1329–1337, doi: [10.1038/ng.2007.17](https://doi.org/10.1038/ng.2007.17), indexed in Pubmed: [17952073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17952073/).
14. Colbert RA, Turner MJ, DeLay ML, et al. HLA-B27 misfolding activates the IL-23/IL-17 axis via the unfolded protein response in transgenic rats: evidence for a novel mechanism of inflammation. *Arthritis Rheum*. 2007; 54: S515.
15. Glatigny S, Fert I, Bleton MA, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(1): 110–120, doi: [10.1002/art.33321](https://doi.org/10.1002/art.33321), indexed in Pubmed: [21905004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21905004/).
16. Abe Y, Ohtsuiji M, Ohtsuiji N, et al. Ankylosing enthesitis associated with up-regulated IFN- and IL-17 production in (BXSb × NZB) F1 male mice: a new mouse model. *Modern Rheumatology*. 2014; 19(3): 316–322, doi: [10.3109/s10165-009-0166-0](https://doi.org/10.3109/s10165-009-0166-0).
17. Sherlock JP, Joyce-Shaik B, Turner SP et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med*. 2012; 18(7): 1069–1076, doi: [10.1038/nm.2817](https://doi.org/10.1038/nm.2817), indexed in Pubmed: [22772566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22772566/).
18. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13(3): R95, doi: [10.1186/ar3370](https://doi.org/10.1186/ar3370), indexed in Pubmed: [21689402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689402/).
19. Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, et al. IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(4): 728–735, doi: [10.1093/rheumatology/keu382](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu382), indexed in Pubmed: [25288779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25288779/).
20. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 64(1): 99–109, doi: [10.1002/art.33396](https://doi.org/10.1002/art.33396).
21. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(6): 1647–1656, doi: [10.1002/art.24568](https://doi.org/10.1002/art.24568), indexed in Pubmed: [19479869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19479869/).
22. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. MEASURE 1 Study Group, MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015; 373(26): 2534–2548, doi: [10.1056/NEJMoa1505066](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505066), indexed in Pubmed: [26699169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699169/).
23. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Measure 2 Study Group. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69(7): 1020–1029, doi: [10.1002/acr.23233](https://doi.org/10.1002/acr.23233), indexed in Pubmed: [28235249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235249/).
24. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. MEASURE 2 Study Group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(3): 571–592, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210023](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210023), indexed in Pubmed: [27582421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582421/).
25. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. MEASURE 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 1070–1077, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-209730](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209730), indexed in Pubmed: [27965257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27965257/).
26. Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, et al. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(12): 2901–2910, doi: [10.1002/art.39805](https://doi.org/10.1002/art.39805), indexed in Pubmed: [27390130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27390130/).
27. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(1): 110–120, doi: [10.1002/art.41477](https://doi.org/10.1002/art.41477), indexed in Pubmed: [32770640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770640/).
28. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1136/annrheumdis-2020-218808](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218808), indexed in Pubmed: [33334727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334727/).
29. Kapoor N, Kammüller M, Kolattukudy PE. FRI0025 No Reactivation of Dormant Mycobacterium Tuberculosis in Human in Vitro Granuloma Model after anti-IL-17A Treatment, in Contrast To anti-TNF α Treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75(Suppl 2): 434.2–434, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-eular.3311](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.3311).
30. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21(1): 111, doi: [10.1186/s13075-019-1882-2](https://doi.org/10.1186/s13075-019-1882-2), indexed in Pubmed: [31046809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046809/).
31. European Medicines Agency. Cosentyx. Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003729/II/0053/G. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cosentyx-h-c-3729-ii-0053-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
32. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015; 373(14): 1329–1339, doi: [10.1056/NEJMoa1412679](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412679), indexed in Pubmed: [26422723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26422723/).
33. McInnes I, Mease P, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015; 386(9999): 1137–1146, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)61134-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)61134-5).

34. Kucharz EJ, Stajszczyk M, Batko B, et al. Zastosowanie sekukinumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Forum Reumatologiczne*. 2017; 3(2): 119–125.
35. Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(1): 70–80, doi: [10.1016/j.jaad.2016.07.058](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.058), indexed in Pubmed: [27707593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27707593/).
36. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, et al. Secukinumab is effective in subjects with moderate to severe plaque psoriasis with significant nail involvement: 16 week results from the TRANSFIGURE study. Presented at: 23rd World Congress of Dermatology; Vancouver, Canada; June 8–15, 2015.
37. Armstrong AW, Vender R, Kircik L. Secukinumab in the Treatment of Palmoplantar, Nail, Scalp, and Pustular Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016; 9(6 Suppl 1): S12–S16, indexed in Pubmed: [28439342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28439342/).
38. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, et al. FUTURE-1 Study Group. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69(3): 347–355, doi: [10.1002/acr.23111](https://doi.org/10.1002/acr.23111), indexed in Pubmed: [27696786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27696786/).
39. Schett G, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. Secukinumab Efficacy on Enthesitis in Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis of Four Pivotal Phase 3 Studies. *J Rheumatol*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.3899/jrheum.201111](https://doi.org/10.3899/jrheum.201111), indexed in Pubmed: [33722947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33722947/).
40. Letko E, Yeh S, Foster CS, et al. AIN457A2208 Study Group. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology*. 2015; 122(5): 939–948, doi: [10.1016/j.ophtha.2014.12.033](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.12.033), indexed in Pubmed: [25638011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638011/).
41. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013; 120(4): 777–787, doi: [10.1016/j.ophtha.2012.09.040](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.040), indexed in Pubmed: [23290985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290985/).
42. Schreiber S, Sands BE, Deodhar A, et al. OP0113 No Increased Incidence of Inflammatory Bowel Disease among Secukinumab-Treated Patients with Moderate To Severe Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis: Data from 14 Phase 2 and Phase 3 Clinical Studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75(Suppl 2): 97.2–98, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-eular.3684](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.3684).
43. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf.
44. Furer V, Zisman D, Kaufman I, et al. Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*. 2020; 38(4): 847–851, doi: [10.1016/j.vaccine.2019.10.081](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.081), indexed in Pubmed: [31767465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31767465/).
45. Richi P, Martin MD, de Ory F, et al. Secukinumab does not impair the immunogenic response to the influenza vaccine in patients. *RMD Open*. 2019; 5(2): e001018, doi: [10.1136/rmdopen-2019-001018](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001018), indexed in Pubmed: [31565246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565246/).
46. Chioato A, Nosedà E, Stevens M, et al. Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol*. 2012; 19(10): 1597–1602, doi: [10.1128/CVI.00386-12](https://doi.org/10.1128/CVI.00386-12), indexed in Pubmed: [22875601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22875601/).



Piotr Eder, Agnieszka Dobrowolska

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Dietetyki i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Szpital Kliniczny im. H. Świącickiego w Poznaniu

Tofacitinib — nowy lek w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit

Tofacitinib — a new kid on the block in the therapy of inflammatory bowel disease

STRESZCZENIE

Nieswoiste choroby zapalne jelit, do których zaliczamy wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna, należą do nieuleczalnych, przewlekłych zapalnych chorób o nieznannej etiologii. Dotyczą one głównie młodych ludzi. Mogą prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia przewodu pokarmowego i niepełnosprawności.

W ostatnich latach dokonał się istotny postęp w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit. Dostępne są nowoczesne leki biologiczne o zróżnicowanych mechanizmach działania. Najnowszym osiągnięciem jest pojawienie się tak zwanych leków małoczą-

steczkowych, których głównym przedstawicielem jest tofacitinib, będący inhibitorem kinaz typu JAK. Lek ten, znany już od dłuższego czasu w reumatologii, został w 2018 roku zarejestrowany do stosowania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego. W niniejszym opracowaniu przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat mechanizmów działania oraz zasad prowadzenia terapii tym lekiem z perspektywy gastroenterologicznej.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 13–18

Słowa kluczowe: kinazy typu JAK; leki małocząsteczkowe; nieswoiste choroby zapalne jelit, tofacitinib; wrzodziejące zapalenie jelita grubego

WSTĘP

W ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się gwałtowne narastanie częstości występowania szeregu chorób o niejasnej etiologii, w patogenezie których kluczową rolę odgrywają zaburzenia odpowiedzi immunologicznej (IMIDs, *immune-mediated inflammatory diseases*) [1]. Przykładami są takie jednostki chorobowe, jak: reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa czy nieswoiste choroby zapalne jelit. Pomimo oczywistych różnic klinicznych, IMIDs łączy wiele aspektów patogenetycznych. Ponadto, w większości są to choroby ogólnoustrojowe, układowe i często obserwu-

je się występowanie między innymi objawów jelitowych (pozastawowych) w schorzeniach reumatologicznych czy manifestacji stawowych (pozajelitowych) w schorzeniach przewodu pokarmowego. W związku z tak wieloma podobieństwami istnieje również wiele wspólnych koncepcji terapeutycznych. Odnosi się to nie tylko do kwestii stosowania tych samych grup leków w różnych IMIDs, ale także do powielania zasad wdrażania poszczególnych farmaceutyków. Liczba dostępnych nowoczesnych leków biologicznych, a ostatnio także tak zwanych leków małocząsteczkowych, stale rośnie [1]. Zarówno w reumatologii, jak i gastroenterologii, ogólne zasady stosowania tych leków są podobne. Istnieje jednak także szereg

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Piotr Eder
Katedra i Klinika Gastroenterologii,
Dietetyki i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
e-mail: piotr.eder@op.pl

różnic związanych głównie z różną specyfiką poszczególnych grup chorób. Poniższe opracowanie ma na celu wskazanie miejsca tofacitinibu — najpowszechniej stosowanego leku małocząsteczkowego — w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit.

DEFINICJA I CHARAKTERYSTYKA LEKÓW MAŁOCZĄSTECZKOWYCH

W ostatnich latach dokonuje się stały postęp w farmakoterapii nieswoistych chorób zapalnych jelit. Przejawia się on w dostępności nowych leków biologicznych, jak ustekinumab czy wedolizumab, a także w poprawie wyników leczenia przeciwciałami anti-TNF- α , którą zawdzięcza się możliwościom monitorowania farmakokinetycznego terapii. Kolejnym etapem tego postępu jest pojawienie się nowej klasy leków, tak zwanych leków małocząsteczkowych (SMD, *small molecule drugs*). Nazwa ta została zaproponowana dla odróżnienia SMD od leków biologicznych, cechujących się inną strukturą chemiczną, mechanizmami działania i wieloma szczegółami, dotyczącymi farmakokinetyki i farmakodynamiki [2].

Z historycznego punktu widzenia leki o małej masie cząsteczkowej stosowane są w terapii nieswoistych chorób zapalnych jelit od dawna. Zaliczyć można do nich między innymi steroidy, immunomodulatory (np. tiopuryny) czy mesalazynę. Nowa klasa SMD charakteryzuje się jednak nieco nowocześniejszą budową, czego konsekwencją jest fakt, że leki te, podobnie do leków biologicznych, w sposób celowany i precyzyjny modulują określone zjawiska molekularne [3].

Zgodnie z ogólnie przyjętą definicją SMD charakteryzują się małą masą cząsteczkową, to znaczy < 1 kDa (zazwyczaj < 500 Da). Ich struktura chemiczna może być różnorodna, ale zwykle są to związki organiczne, zbudowane z atomów węgla, azotu i tlenu. Mała masa cząsteczkowa umożliwia lekom z tej grupy swobodną dyfuzję przez błony komórkowe. To w sposób zasadniczy odróżnia SMD od leków biologicznych, które są białkami o skomplikowanej budowie i masie > 1 kDa, co powoduje, że większość tych farmaceutyków musi być podawana drogą parenteralną, a mechanizmy działania zależą od interakcji z cząsteczkami powierzchniowymi i receptorami błonowymi komórek. Natomiast SMD są zwykle stosowane doustnie, co jest wygodniejsze dla pacjentów i nie wiąże się na przykład z koniecznością hospitalizacji. Leki małocząsteczkowe charak-

teryzują się także krótkim okresem półtrwania. Dlatego też istnieje konieczność codziennego (zwykle co 12 lub 24 godziny) przyjmowania leku, co również odróżnia SMD od leków biologicznych, które z uwagi na powolną, proteolityczną degradację, mogą być stosowane w odstępach wielotygodniowych. Fakt ten może stanowić pewną przewagę leków biologicznych. Z drugiej jednak strony, w przypadku konieczności nagłego odstawienia leku (np. z powodu działań niepożądanych czy w związku z ciążą, operacją itd.), SMD wykazują szybką eliminację z ustroju, natomiast cząsteczki infliksymabu czy wedolizumabu jeszcze przez wiele dni są wykrywalne w organizmie po zaprzestaniu terapii. Inną ważną z praktycznego punktu widzenia cechą, zwłaszcza w odniesieniu do przeciwciał anti-TNF- α , jest ich duża immunogenność. Uważa się bowiem, że tworzenie przeciwciał neutralizujących lek stanowi podstawowy mechanizm wtórnej utraty odpowiedzi na leczenie biologiczne. Z uwagi na odmienną budowę SMD, zjawiska immunogenności jak dotąd nie odnotowano w odniesieniu do tej grupy leków. W związku więc z faktem, że nie dochodzi do tworzenia przeciwciał neutralizujących SMD, leki te wykazują stabilny efekt kliniczny w czasie trwania terapii. Potencjalną wadą SMD jest z kolei większe ryzyko interakcji z innymi lekami. Natomiast z uwagi na znacznie mniej skomplikowaną budowę oraz prostszy sposób syntezy związków chemicznych, należących do grupy SMD, wydaje się, że leki te mogą być bardziej kosztowo-efektywne w porównaniu z przeciwciałami monoklonalnymi [3].

W tabeli 1 podsumowano najważniejsze różnice między SMD a lekami biologicznymi.

Spośród wielu nowych cząsteczek terapeutycznych zaliczanych do grupy SMD, najwięcej danych dotyczy inhibitorów kinaz Janusowych (kinaz typu JAK), a także leków wpływających na uwalnianie efektorowych limfocytów T z tkanki chłonnej do krążenia ogólnego.

INHIBITORY KINAZ TYPU JAK

Kinazy tyrozynowe typu JAK to wewnątrzkomórkowe enzymy, związane czynnościowo z licznymi receptorami błonowymi. Zalicza się do tej grupy cztery cząsteczki: kinazę Janusową 1 (JAK1), kinazę Janusową 2 (JAK2), kinazę Janusową 3 (JAK3) oraz kinazę tyrozynową 2 (TYK2). Jak wspomniano powyżej, wiele cytokin, czynników wzrostu i innych biologicznie czynnych związków, poprzez zwiążanie się

Tabela 1. Charakterystyka porównawcza leków małowcząsteczkowych i leków biologicznych [2, 3]

Cecha	SMD	Leki biologiczne
Masa cząsteczkowa (Da)	< 1000	>> 1000
Struktura chemiczna	Małowcząsteczkowe związki organiczne	Białka
„Lokalizacja” celu molekularnego leku	Wewnątrzkomórkowo	Zewnątrzkomórkowo
Mechanizm działania	Blokowanie receptora/hamowanie szlaku enzymatycznego	Złożone efekty modulujące odpowiedź immunologiczną
Droga podania	Doustnie	Pozajelitowo
Biodystrybucja	Różnorodna	Surowica, przestrzeń/płyn pozakomórkowy
Biodegradacja	Rozkład enzymatyczny	Proteoliza
Okres półtrwania	Krótki	Długi
Antygenowość	Brak	Możliwa
Interakcje z innymi lekami	Możliwe	Rzadko spotykane
Toksycność	Zależna od składu chemicznego, możliwe działania niepożądane niezwiązane z mechanizmem działania	Zależna od tego, jakie szlaki lek moduluje
Synteza	Chemiczna	Metody biologii molekularnej
Koszty produkcji leku	Różne	Wysokie
Leki generyczne	Identyczne z lekiem oryginalnym	Leki biopodobne

SMD (*small molecule drugs*) — leki małowcząsteczkowe

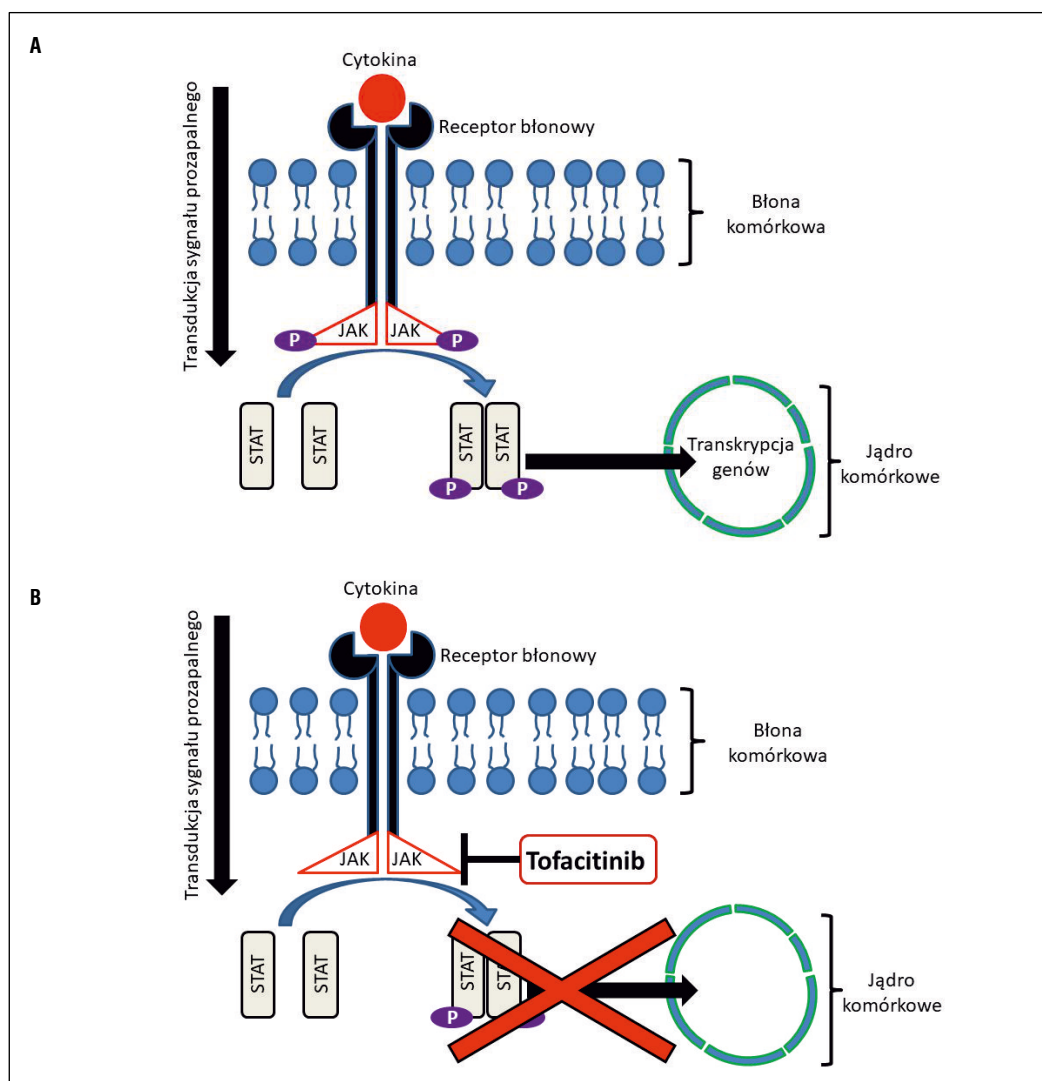
z odpowiednimi receptorami błonowymi, powoduje aktywację kinaz typu JAK we wnętrzu komórki, które następnie katalizują fosforylację i aktywację czynników transkrypcyjnych z grupy STAT (*signal transducer and activator of transcription*). Te z kolei po dimeryzacji ulegają translokacji do jądra komórkowego, regulując ekspresję wielu genów, związanych z wrodzoną i nabytą odpowiedzią immunologiczną czy hematopoezą. W związku z dużą różnorodnością kinaz Janusowych, a także z ich uczestnictwem w transdukcji wielu różnych sygnałów wewnątrzkomórkowych, hamowanie funkcji tych cząsteczek może wywierać szereg równoczesnych efektów na poziomie molekularnym. Pierwszym lekiem z tej grupy, zarejestrowanym do stosowania we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego w 2018 roku, jest tofacitinib [3, 4].

Tofacitinib jest inhibitorem kinazy Janusowej JAK 1 oraz JAK3, w mniejszym stopniu także JAK2. Lek ten hamuje między innymi transdukcję sygnału dla interleukiny 2 (IL-2), IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 czy interferonu- γ (ryc. 1).

Masa cząsteczkowa tofacitinibu to około 312,3 Da. Lek ten został uprzednio zarejestrowany do terapii reumatoidalnego oraz łuszczykowego zapalenia stawów. Jak wspomniano powyżej, aktualna rejestracja obejmuje także leczenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (od 2018 r. zarówno w Europie, jak i w Stanach

Zjednoczonych) w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji innych leków („klasycznych” i/lub leków biologicznych) [3–5].

Skuteczność i bezpieczeństwo tofacitinibu we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego badana była w kilku badaniach klinicznych, których zwięźczeniem były randomizowane, kontrolowane placebo badania III fazy — OCTAVE (OCTAVE 1, OCTAVE 2, OCTAVE Sustain oraz OCTAVE Open). W badaniach OCTAVE 1 i OCTAVE 2 wykazano przewagę tofacitinibu nad placebo w indukowaniu remisji (terapia 8-tygodniowa, 10 mg co 12 godzin), a także w zakresie gojenia śluzówkowego. Co ważne, pozytywny efekt leczenia dotyczył zarówno pacjentów nieleczonych, jak i leczonych uprzednio przeciwciałami anti-TNF- α . W badaniu OCTAVE Sustain oceniano skuteczność tofacitinibu w terapii podtrzymującej do 52. tygodnia u pacjentów, którzy odpowiedzieli na dawki indukcyjne leczenia. Wykazano, że także w obserwacji długofalowej lek był lepszy od placebo i istotnie częściej prowadził do remisji (niezależnie od stosowanej dawki — 5 mg co 12 godzin lub 10 mg co 12 godzin). Spośród pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię podtrzymującą tofacitinibem, ale nie uzyskali remisji klinicznej, część została włączona do otwartego badania OCTAVE Open, w ramach którego stosowano lek w dawce 10 mg co 12 godzin. Okazało się, że ponad połowa z tych pacjentów osiągnęła



Rycina 1. A. Cytokina (np. IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 czy IFN- γ) po związaniu ze swoim receptorem błonowym aktywuje kinazy Janusowe (kinazy JAK), związane z wewnętrznymi domenami receptora. Aktywacja kinazy JAK (poprzez ich fosforylację) skutkuje fosforylacją czynnika transkrypcyjnego STAT, który przemieszcza się do jądra komórkowego i promuje transkrypcję genów, kodujących białka prozapalne. **B.** Tofacitinib jest inhibitorem kinaz Janusowych JAK1 i JAK3 (w mniejszym stopniu JAK2). Efektem działania tofacitinibu jest zahamowanie transdukcji sygnału prozapalnego na etapie aktywacji czynników transkrypcyjnych przez kinazy JAK

remisję po 2 miesiącach leczenia w ramieniu otwartym [2–6].

Przedstawione badania wskazują na skuteczność tofacitinibu u chorych leczonych uprzednio nieskutecznie, w tym także u osób otrzymujących wcześniej przeciwciała anti-TNF- α . Z danych tych wynika również, że lek ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Najczęstszym zdarzeniem były powikłania infekcyjne, chociaż nie odnotowano statystycznie większej liczby poważnych zakażeń wśród chorych otrzymujących lek i placebo. Wykazano natomiast częstsze występowanie półpaśca (zakażenie wirusem VZV). Z badań u pacjentów reumatologicznych sugeruje się także, że tofacitinib może zwiększać ryzyko sercowo-na-

czyniowe, a także ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (zwłaszcza stosowany w dawce 10 mg co 12 godzin). Odnotowano także pojedyncze przypadki nowotworów złośliwych — głównie raka skóry niebędącego czerniakiem. Tofacitinib może również pogarszać parametry gospodarki lipidowej [2–6].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, lek stosuje się w dawce 10 mg co 12 godzin przez 8 tygodni (leczenie indukcyjne), a następnie 5 mg co 12 godzin (leczenie podtrzymujące). U chorych, u których w ciągu 8 tygodni nie uzyska się wystarczającej odpowiedzi, leczenie indukujące można przedłużyć o dodatkowe 8 tygodni. Leczenie należy przerwać, jeśli do 16. tygodnia nie uzyska się żad-

nych korzyści terapeutycznych. U niektórych chorych (np. osób, u których leczenie antagonyzującą TNF- α zakończyło się niepowodzeniem), należy rozważyć kontynuację podawania dawki 10 mg co 12 godzin w leczeniu podtrzymującym, w celu utrzymania korzyści terapeutycznych. W przypadku stwierdzenia zmniejszenia odpowiedzi na leczenie podczas przyjmowania dawki 5 mg co 12 godzin, korzystne może być zwiększenie dawki. U chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów i/lub zaprzestać ich stosowania.

Przeciwwskazaniem do stosowania tofacitinibu są ciężkie zakażenia, należy również przeprowadzić badania w kierunku utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem terapii. W związku ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju płuca, należy indywidualnie ocenić ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem VZV, które jest szczególnie wysokie w przypadku limfopenii < 1000/mm³. Nie jest w pełni znany wpływ leku na ryzyko onkologiczne, nie zaleca się jednak stosowania tofacitinibu u osoby z aktywną lub niedawno przebytą chorobą nowotworową. W trakcie terapii konieczna jest szczególna kontrola i ewentualna korekcja modyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W związku z pojedynczymi przypadkami perforacji przewodu pokarmowego u chorych z RZS leczonych tofacitinibem, zaleca się również ostrożność

u pacjentów stosujących równocześnie steroidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz u chorych z powikłaną chorobą uchyłkową jelita grubego, pomimo że jednoznaczny związek wystąpienia tych powikłań z terapią tofacitinibem nie jest pewny. Nie ma jednoznacznych danych na temat bezpieczeństwa leku w ciąży i podczas karmienia piersią, dlatego w takich sytuacjach tofacitinib jest przeciwwskazany. Ponadto kobiety w wieku rozrodczym, otrzymujące lek, powinny stosować skuteczną antykoncepcję – równoległe z terapią oraz co najmniej 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki tofacitinibu [4–6].

Przeciwwskazaniem to terapii tofacitinibem jest także limfopenia < 750/mm³, neutropenia < 1000/mm³ oraz stężenie hemoglobiny < 9 g/dl. Po rozpoczęciu terapii konieczne jest monitorowanie morfologii krwi z rozmazem po upływie 4 i 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 3 miesiące. Po 8 tygodniach należy także wykonać kontrolne badanie parametrów gospodarki lipidowej, uwzględniając zwłaszcza ocenę stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL oraz frakcji LDL. Warto również kontrolować stężenie aminotransferaz, zwłaszcza jeśli leczenie zastosowano u pacjenta z wyjściowo podwyższoną aktywnością tych parametrów.

Na ten moment brak przekonujących danych wskazujących na skuteczność tofacitinibu w chorobie Leśniowskiego-Crohna [2–4].

ABSTRACT

Ulcerative colitis and Crohn's disease, belonging to the inflammatory bowel disease (IBD), are chronic, incurable diseases of the gastrointestinal tract that mainly affect young people. IBD can lead to irreversible damage of the digestive system, which results in severe disability. However, in the last decades, a significant improvement in the therapeutic possibilities took place. Many new biological agents interfering with different inflammatory pathways have been introduced in everyday clinical

practice. Small molecule drugs (SMD) represent the newest group of therapeutic molecules in IBD. One of them — tofacitinib, a Janus kinase inhibitor used in the therapy of rheumatoid arthritis, has also been registered to treat ulcerative colitis in 2018. In the current paper, we discuss the mechanisms of action and the guidelines for the therapy with tofacitinib in IBD.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 13–18

Key words: inflammatory bowel disease; Janus kinase inhibitors; small molecule drugs; tofacitinib, ulcerative colitis

1. Burisch J, Jess T, Egeberg A. Incidence of Immune-Mediated Inflammatory Diseases Among Patients With Inflammatory Bowel Diseases in Denmark. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17(13): 2704–2712.e3, doi: [10.1016/j.cgh.2019.03.040](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.040), indexed in Pubmed: [30936024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30936024/).
2. Sabino J, Verstockt B, Vermeire S, et al. New biologics and small molecules in inflammatory bowel disease: an update. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019; 12: 1756284819853208, doi: [10.1177/1756284819853208](https://doi.org/10.1177/1756284819853208), indexed in Pubmed: [31205488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205488/).
3. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2017; 66(2): 199–209, doi: [10.1136/gutjnl-2016-312912](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312912), indexed in Pubmed: [27856614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856614/).
4. Ma C, Battat R, Jairath V, et al. Advances in Therapeutic Drug Monitoring for Small-Molecule and Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019; 17(1): 127–145, doi: [10.1007/s11938-019-00222-9](https://doi.org/10.1007/s11938-019-00222-9), indexed in Pubmed: [30680599](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30680599/).
5. White JR, Phillips F, Monaghan T, et al. Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47(12): 1610–1622, doi: [10.1111/apt.14669](https://doi.org/10.1111/apt.14669), indexed in Pubmed: [29672874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672874/).
6. Olivera P, Danese S, Jay N, et al. Big data in IBD: a look into the future. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2019; 16(5): 312–321, doi: [10.1038/s41575-019-0102-5](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0102-5).

Olga Gumkowska-Sroka¹, Przemysław J. Kotyla²¹Oddział Reumatologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 w Sosnowcu²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Rola odpowiedzi przeciwwirusowej z udziałem interferonów w patogenezie chorób autoimmunologicznych i nowe możliwości terapeutyczne

Role of interferon-mediated antiviral response in the pathogenesis of autoimmune diseases and new therapeutic options

STRESZCZENIE

Interferony to szeroka grupa cytokin biorących udział w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, stanowią ważny czynnik patogenetyczny odpowiedzialny za powstawanie oraz przebieg kliniczny licznych chorób autoimmunologicznych. W ostatnich latach opisano i zdefiniowano zjawisko regulacji wielu genów odpowiedzialnych za procesy zapalne i autoimmunologicz-

ne określane wspólną nazwą sygnatury interferonu. W niniejszej pracy dokonano przeglądu znaczenia interferonów w patogenezie chorób autoimmunologicznych z uwzględnieniem terapeutycznych możliwości regulacji odpowiedzi zapalnej zależnej od interferonów.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 19–26

Słowa kluczowe: interferony; układowe choroby tkanki łącznej; autoimmunizacja; sygnatura interferonu

WSTĘP

Badania ostatnich lat zwróciły uwagę na rolę składowych układu odpowiedzi wrodzonej (nieswoistej) w patogenezie chorób autoimmunologicznych. Mechanizmy odporności wrodzonej są tu postrzegane jako spoiwa łączące zjawiska syntezy autoprzeciwciał, produkcji cytokin i aktywacji limfocytów T i B [1].

Jest coraz więcej dowodów, że interferony, jako element odpowiedzi wrodzonej, mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie autoimmunizacji [2].

INTERFERONY

Interferony (IFN, *interferon*) to heterogenna grupa cytokin, różniąc się pochodzeniem, właściwościami fizykochemicznymi, lecz mająca podobny mechanizm działania. Jest to ważny czynnik obrony nieswoistej. Interferony I, opisane w 1957 roku, do których należy 13 podtypów: IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ oraz IFN- ω , to grupa cytokin, które wpływają na różnicowanie i proliferację komórek, a także syntezę cytokin prozapalnych. Interferony I przyłączają się do wspólnego receptora

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Przemysław J. Kotyla
Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych,
Reumatologii i Immunologii
Klinicznej,
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ul. Ziołowa 45/47
40-635 Katowice
e-mail: pkotyła@onet.eu

IFNAR i uruchamiają ścieżkę STAT (*signal transducer and activator of transcription*), w wyniku czego dochodzi do indukcji ekspresji wielu genów i w rezultacie produkcji białek przeciwwirusowych i immunomodulujących.

Działanie przeciwwirusowe obejmuje supresję replikacji wirusów, indukcję apoptozy komórek zainfekowanych wirusem, stymulację komórek T i B i komórek NK [3]. Interferony są odpowiedzialne za zwiększenie ekspresji receptorów toll-podobnych (TLR, *toll-like receptors*), co zwiększa rozpoznawanie cząstek zagrożenia DAMPs (*danger-associated molecular patterns*), pierwotnie uwolnionych z uszkodzonych tkanek. Ponadto biorą udział w dojrzewaniu komórek dendrytycznych, co przyczynia się do zwiększonej prezentacji antygenów komórkom T. Interferony I są także ważnymi czynnikami antyangiogennymi, mają również właściwości antyproliferacyjne [4].

Interferon I wpływa na komórki prezentujące antygen, na różnicowanie komórek B i produkcję przeciwciał. Ciągłe bada się także wpływ IFN-I na funkcję komórek T efektorowych. Kompleksy immunologiczne zawierające kwasy nukleinowe są ważnymi induktorami produkcji IFN-I, poprzez oddziaływanie na TLR komórek pDC [5].

Zwiększoną ekspresję genów indukowanych IFN w komórkach krwi obwodowej określa się mianem „sygnatury interferonowej”. Badania wykazały, że plazmatyczne komórki dendrytyczne (pDCs) są głównym źródłem IFN- α . Obok pDCs istotnym źródłem IFN są także neutrofile [6].

Wiele badań dostarczyło dowodów dotyczących roli IFN I oraz wpływu IFN na ekspresję genów w patogenezie chorób autoimmunologicznych, w tym klasycznej choroby z autoagresji, jaką jest toczeń rumieniowaty układowy, ale także w patogenezie zespołu Sjögrena, twardziny układowej, idiopatycznych mioPATII zapalnych, RZS czy stwardnienia rozsianego [7, 8] (ryc. 1, 2).

PRZETRWAŁA SYNTEZA IFN A STYMULACJA AUTOIMMUNIZACJI

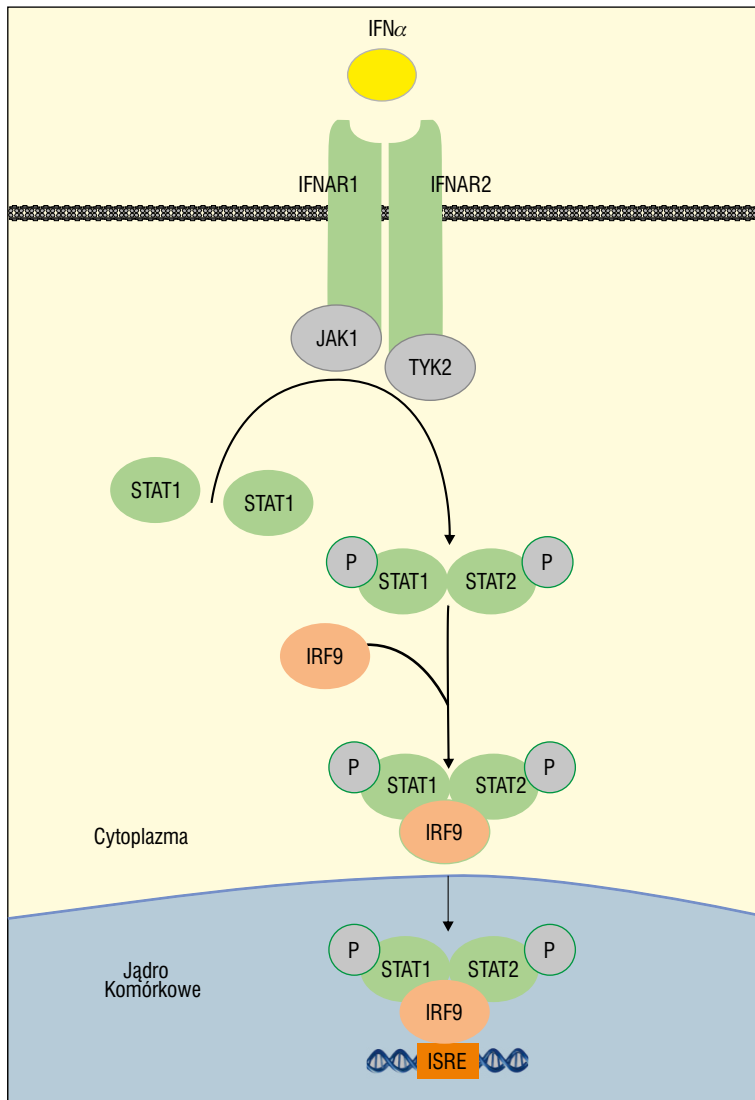
W sytuacji ostrej infekcji wirusowej produkcja IFN-I gwałtownie wzrasta, aby kontrolować replikację wirusa, co zwykle prowadzi do wyeliminowania wirusa. Jednakże w sytuacji nieskutecznego wyeliminowania wirusa dochodzi do wzajemnego współdziałania wirusa i gospodarza przy udziale przetrwałej syntezy IFN-I, co skutkuje przetrwaniem wirusa,

a także reakcją zapalną i zniszczeniem tkanek gospodarza. W przypadku SLE wydaje się, że istotną rolę odgrywa zakażenie wirusem Epstein Barr [9]. Przetrwiała produkcja IFN-I hamuje także różnicowanie aktywowanych limfocytów T w efektorowe limfocyty T-helper, zmniejsza produkcję cytotoksycznych limfocytów T (CD8), usuwających wirusy, a wspiera różnicowanie limfocytów B i produkcję autoprzeciwciał.

W SLE kompleksy immunologiczne zawierające RNA (przeciwciała anty-Ro i anty-RNP) mogą powodować przetrwałą produkcję IFN-I, a w konsekwencji zapalenie i uszkodzenie tkanek [10]. Te kompleksy immunologiczne powodują także przetrwałą aktywację komórek dendrytycznych (pDC), uważanych za głównego producenta IFN-I.

Zatem w pewnych sytuacjach, zależnych od współdziałania czynników genetycznych gospodarza i wirusa, po nieskutecznym wyeliminowaniu patogenu we wczesnej, ostrej fazie, dochodzi do przetrwałej aktywacji syntezy IFN-I, co skutkuje upośledzoną produkcją cytotoksycznych limfocytów T CD8, niezbędnych do usunięcia wirusa. Ponadto, przesunięcie równowagi na korzyść limfocytów T_{FH} (*follicular helper*) promuje różnicowanie limfocytów B w komórki produkujące przeciwciała. Jednocześnie dochodzi do syntezy pro-zapalnych cytokin, takich jak na przykład IL-6, co wzmacnia odczyn zapalny tkanek [11]. Inne mechanizmy, których udział rozważa się w mechanizmie autoimmunizacji to: upośledzona degradacja zarówno cząstek wirusa, jak i endogennych kwasów nukleinowych, aktywacja endosomalnych receptorów TLR przez kompleksy immunologiczne zawierające kwasy nukleinowe. Receptor toll-podobny 7 rozpoznaje RNA pochodzące z nie w pełni zdegradowanych komórek (*cell debris*).

Lars Ronnblom wykazał zdolność kompleksów immunologicznych zawierających materiał pochodzący z komórek apoptotycznych, łącznie z IgG, do indukcji produkcji IFN- α przez pDC_s [12]. Może to być nowa, istotna rola kompleksów immunologicznych w patogenezie SLE (poza już dobrze poznany pasywnym odkładaniem się w narządach). Inne badania podkreślają także znaczącą rolę endosomalnych TLR w produkcji IFN-I u chorych z SLE. Nowe badania wskazują także, że limfocyty T i B mogą nasilać produkcję IFN-I przez komórki pDC [11]. Zwraca się także uwagę na nieprawidłowości w procesie degradacji kwasów nukleinowych (mutacje genu dla DNA-zy), co może aktywować układ odporności wrodzonej i autoimmunizację [13].



Rycina 1. Szlak sygnałowy aktywowany przez interferony klasy I (zmodyfikowane wg Bandurska K. Interferony: między strukturą a funkcją. Postępy Hig Med. Dosw, 2014; 68: 428–440)

Interferony α , β , ω wiążą się z receptorem zbudowanym z podjednostek IFNAR1 i IFNAR2.

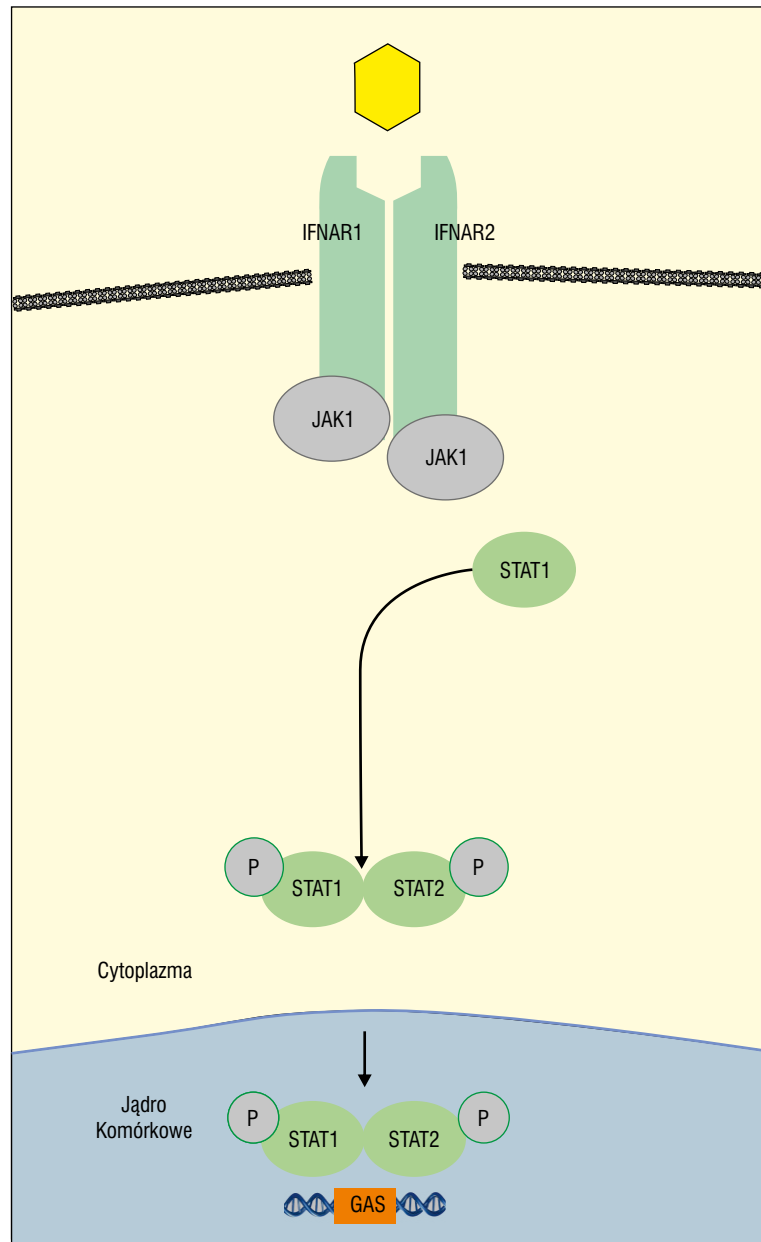
Po związaniu się z receptorem w błonie komórkowej aktywują one tyrozynowe kinazy białkowe JAK, które fosforylują białka STAT. W następstwie tej fosforylacji białka te łączą się ze sobą tworząc dimery przechodzą do jądra komórkowego. Kompleks STAT1:STAT2 już w jądrze komórkowym łączy się z białkiem IRF-9 i tworzy czynnik transkrypcyjny ISGF-3 (interferon stimulated gene factor-3). Ten czynnik transkrypcyjny łączy się ze specyficzną sekwencją ISRE – regionem odpowiedzi stymulowanej przez interferon.

Interferon γ wiąże się z receptorem zbudowanym z podjednostek IFNGR1 oraz IFNGR2. Receptor dla interferonu γ również aktywuje kinazy JAK. Fosforylują one dwa identyczne STAT1 łączące się następnie w czynnik transkrypcyjny. Geny odpowiadające na interferon γ zawierają poza sekwencją ISRE także sekwencję GAS (gamma activated sequences).

Stres oksydacyjny i będące jego konsekwencją modyfikacje DNA mogą powodować oporność DNA na degradację, co sugeruje także udział czynników środowiskowych w patogenezie chorób autoimmunologicznych. Mitochondrialne DNA, w przeciwieństwie do jądrowego, jest hypometylowane (*hypomethylated*), podobnie jak DNA mikroorganizmów i jego oksydacja, powoduje szczególną oporność na degradację. Infekcja wirusem *Herpes* może indukować stres oksydacyjny mitochondrialnego DNA i być punktem wyjścia zwiększonej syntezy IFN-I.

Jakakolwiek droga prowadzi do zwiększonej syntezy IFN-I, podtrzymanie jego produkcji i ciąg dalszych zależnych od tego zjawisk, wydaje się być kluczowy w patogenezie SLE.

Interferon α oprócz swojej klasycznej roli antywirusowej ma także właściwości hamujące rozwój komórek nowotworowych (był używany jako lek przeciwnowotworowy) [14], głównie poprzez nasilenie apoptozy komórek nowotworowych, na przykład glejaka, czerniaka [15], oraz poprzez wzmacnianie cytotoksyczności komórek NK.



Rycina 2. Szlak sygnałowy aktywowany przez interferony klasy II

Patogenną rolę IFN- α w rozwoju SLE wspierają też obserwacje indukcji przeciwciał przeciwdądrowych i rozwoju zespołów toczniopodobnych u chorych leczonych IFN z powodu przewlekłego zapalenia wątroby HBV lub HCV, a także u chorych leczonych IFN z powodu nowotworów [16].

RÓŻNORODNOŚĆ EFEKTÓW WYWIERANYCH PRZEZ IFN

Chociaż większość badań koncentruje się na roli IFN- α , istotną rolę odgrywają też inne IFN.

Interferon β , należący również do IFN-I, wykazuje działanie przeciwzapalne, antyproliferacyjne i chroniące tkanki. Te różnice w działaniu w porównaniu z IFN- α wynikają prawdopodobnie z różnych sposobów łączenia się z receptorem IFNAR [17]. Interferon β prawdopodobnie również promuje powstawanie reakcji autoimmunologicznych.

W surowicy chorych na zapalenie skóry-mięśniowe wykazano zwiększone stężenia IFN- β , które korelowało z aktywnością choroby [18].

Interferon κ jest produkowany przez keratynocyty chorych ze skórą postacią tocznia.

Również w skórze chorych na łuszczycę dochodzi do syntezy IFN- κ [19].

Interferon γ , należący do IFN-II, produkowany jest głównie przez komórki T i NK, w mniejszym stopniu przez makrofagi, komórki B czy komórki dendrytyczne. Może być produkowany także przez enterocyty jelita, nabłonek dróg oddechowych, a także przez szpikowe komórki dendrytyczne.

Typ III IFN, nazywany również **IFN- λ s**, opisano w 2003 roku. Ten rodzaj IFN odgrywa nie tylko wyjątkową rolę w odpowiedzi przeciwvirusowej (m.in. w odpowiedzi na wirusy HBV i HCV), ale oddziałuje na układ immunologiczny poprzez wpływ na komórki dendrytyczne (DCs) i komórki T. Wpływa bezpośrednio na komórki T poprzez zahamowanie odpowiedzi Th2 i promocję odpowiedzi Th1, indukuje proliferację komórek T regulatorowych. Zwiększa także aktywność cytotoksycznych limfocytów T (CTL). Bada się rolę tego IFN w ograniczaniu wzrostu nowotworów, a także w takich schorzeniach, jak na przykład astma czy alergie pokarmowe [20].

W SLE (gdzie teoretycznie występuje dominacja odpowiedzi Th2) IFN- λ 1 jest prawdopodobnie związany z zajęciem nerek i zmianami stawowymi. Interferon λ stymuluje produkcję IL-8, a chemokina ta odgrywa istotną rolę w rozwoju zapalenia, poprzez rekrutację leukocytów do miejsc zapalenia. Keratynocyty chorych na SLE produkują duże ilości IFN- λ 1 w odpowiedzi na stymulację przez kwasy nukleinowe. Interferon λ s prawdopodobnie wykazują złożone działanie w zależności od okoliczności, wydaje się jednak, że mogą stanowić znaczący cel terapeutyczny i stać się nową strategią terapeutyczną w leczeniu wielu chorób.

KLINICZNE IMPLIKACJE PRZETRWAŁEJ PRODUKCJI IFN

Utrzymująca się produkcja IFN nie tylko powoduje aktywację układu immunologicznego i upośledzenie mechanizmów regulatorowych, ale oddziałuje także na poziomie tkanek, powodując zapalenie i w konsekwencji uszkodzenie narządów. Są dowody na uszkodzenie podocytów w nerkach i zahamowanie różnicowania prekursorów podocytów w dojrzałe komórki przez IFN-I, ze szczególnym udziałem IFN- β , odpowiedzialnego za indukcję śmierci podocytów. U chorych z wysokimi poziomami przeciwciał anty-dsDNA i wysoką aktywnością IFN-I częściej dochodziło do zajęcia nerek w ciągu kolejnych lat obserwacji [21].

Coraz więcej badań wskazuje na związek zjawiska przyspieszonej miażdżycy, charakterystycznej dla SLE, z produkcją IFN (poprzez redukcję liczby prekursorów komórek śródbłonna). Ponadto, granulocyty mogą ulegać „związaniu” przez neutrofilowe sieci zewnątrzkomórkowe (NET, *neutrophil extracellular traps*) — sieć włókien pozakomórkowych, złożonych głównie z chromatyny i proteaz serynowych uwalnianych z neutrofilii, które wiążą drobnoustroje chorobotwórcze pozakomórkowo i mogą być podłożem powstawania nie tylko procesów autoimmunologicznych, ale także zakrzepicy czy sepsy.

KLINICZNA PRZYDATNOŚĆ OCENY STĘŻEŃ IFN

Pierwotnie wydawało się, że ocena stężeń IFN-I w surowicy chorych na SLE może być ważna zarówno w ocenie aktywności choroby, jak i przewidywaniu klinicznych manifestacji choroby, takich jak na przykład nefropatia toczniowa. Ostatnie badania zakwestionowały jednak przydatność oceny IFN-I jako biomarkera aktywności choroby (u większości pacjentów utrzymuje się stabilne stężenie IFN) [22]. Wydaje się jednak, że na 1–6 miesięcy przed zaostrzeniem choroby dochodzi do istotnego wzrostu („piku”) stężenia IFN-I.

„Sygnatura” interferonu jest prawie powszechnym zjawiskiem w toczniu u dzieci.

Chorzy z pierwotnym zespołem Sjögrena z wysokimi stężeniami IFN- α prezentowali większą aktywność choroby, większą częstość występowania przeciwciał anty-Ro/SSA i anty-La/SSB, wysokie stężenia IgG i znaczną ekspresję czynnika aktywującego komórki B (*B cell activating factor*) w monocytach [23]. Istotnym powikłaniem pierwotnego SS jest rozwój chorób limfoproliferacyjnych, głównie chłoniaków NHL (*non-Hodgkin's lymphoma*). Chociaż IFN-I uznawane były do tej pory za dominujący typ IFN w tym schorzeniu, ostatnie badania wskazują na istotny udział typu II IFN (IFN- γ) w patogenezie choroby. Przewaga IFN- γ wiąże się z przypadkami SS o cięższym przebiegu, a także z rozwojem chłoniaków NHL w żołądku, powstałych na bazie przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka indukowanej przez *Helicobacter pylori* [24].

Najlepszym wskaźnikiem dyskryminującym rozwój chłoniaka wydaje się być ocena stosunku IFN- γ /IFN- α mRNA w tkance mniejszych gruczołów ślinowych (MSG, *minor salivary gland*) (obok dotychczas stosowanych klinicznych, laboratoryjnych i histopatolo-

gicznych wskaźników, takich jak: powiększenie gruczołów ślinowych, obniżenie składowej C4 dopełniacza czy obecność IL-18 w tkankach MSG). Ocena tego wskaźnika staje się także nowym histopatologicznym biomarkerem używanym do oceny rozwoju chłonia-ka *in situ* u chorych na SS. Niskie stężenia IFN- α w tkankach mniejszych gruczołów ślinowych mogą więc być istotnym czynnikiem przyczyniającym się do przeżycia nowotworowych komórek B i rozwoju zespołów limfoproliferacyjnych.

Ocena IFN-II/IFN-I we krwi obwodowej nie wykazała statystycznie istotnych różnic pomiędzy chorymi z SS i chłoniakiem w porównaniu z grupą chorych na SS, u której nie doszło do rozwoju tego powikłania.

Przewaga danego typu IFN łączy się także z konkretną charakterystyką kliniczną u chorych z SS. Przewagę IFN-I we krwi obwodowej obserwuje się u chorych na SS, u których występuje powiększenie gruczołów ślinowych, obecność przeciwciał anty-Ro/SSA oraz limfopenia. Chorzy z hipergammaglobulinemią prezentują wysokie stężenia zarówno IFN-I, jak i IFN-II, co można wytłumaczyć faktem indukcji przez IFN-I syntezy BAFF — czynnika aktywującego wzrost komórek B [25].

W przypadku chorych na SS i bólami stawowymi stwierdzono w tkankach gruczołów ślinowych mniejszych wyższe stężenia IFN-I (IFN- α), natomiast u chorych z plamicą, niskimi stężeniami składowej C4 dopełniacza i objawem Raynauda wykazano przewagę IFN- γ . To wysokie stężenie IFN- γ w tkankach pochodzących z biopsji gruczołów ślinowych mniejszych jest ściśle związane z rozwojem chłoniaków w przebiegu SS. We krwi obwodowej obserwuje się przewagę IFN-I.

NOWE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE WPLYWAJĄCE NA SZLAKI ZWIĄZANE Z INTERFERONEM

Leki antymalaryczne, powszechnie stosowane w toczniu rumieniowatym układowym, a także w innych chorobach autoimmunologicznych, mogą hamować drogi przekazywania sygnałów zarówno zainicjowane przez TLR, jak i receptory cytoplazmatyczne. Hydroksychlorochina hamuje produkcję IFN- α przez komórki pDC, a ponieważ IFN- α wykazuje istotną rolę w rozwoju zmian zapalnych w stawach, lek ten znajduje zastosowanie w leczeniu objawów ze strony układu ruchu zarówno w SLE, jak i SS [26].

Potencjalnie obiecującym rozwiązaniem byłoby oddziaływanie na komórki pDC, które są głównym źródłem IFN- α (komórki te, mające receptor TLR7, są stymulowane przez kompleksy immunologiczne zawierające RNA).

W kontekście sugestii, że nie tylko IFN- α , ale także IFN- β jest istotny w patogenezie SLE, prowadzone są badania kliniczne z użyciem przeciwciała monoklonalnego anty-IFNAR, czyli przeciwciała przeciwko receptorowi dla IFN-I anifrolumabem [27]. Większą korzyść z tego leczenia odnieśli pacjenci z wysokimi stężeniami IFN-I, co wskazuje na konieczność szczegółowej kwalifikacji chorych do tego typu leczenia. Taka kompleksowa blokada działania IFN może jednak prowadzić do pewnych niebezpieczeństw, biorąc pod uwagę istotną rolę IFN-I w mechanizmach obronnych gospodarza w ostrej fazie infekcji wirusowej.

Ponieważ kompleksy immunologiczne zawierające kwasy nukleinowe są stymulatorami endosomalnych TLRs, degradacja kwasów nukleinowych tych kompleksów przez nukleazy lub inhibicja aktywacji TLR, mogłyby obniżyć stężenie IFN-I.

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko IFN- α (sifalimumab) okazały się skuteczniejsze u chorych na SLE ze średnią aktywnością choroby (SLEDAI 5,2) niż u chorych z dużą aktywnością (SLEDAI 11,0), wykazano poprawę dotyczącą skóry i objawów stawowych [28].

Innym lekiem z grupy przeciwciał przeciwko IFN- α jest rontalizumab, co interesujące, większą skuteczność wykazano u chorych ze stosunkowo niską aktywnością IFN- α , co sugeruje większą efektywność w neutralizacji IFN u chorych z funkcjonalnie istotnym, aczkolwiek relatywnie niskim poziomem produkcji IFN-I [29].

Grupą pacjentów wymagającą dalszych badań są natomiast chorzy, u których nie wykazuje się zjawiska sygnatury INF. U chorych tych prawdopodobnie dochodzi do produkcji endogennych przeciwciał anty-IFN-I (wykazano obecność takich przeciwciał u niektórych chorych na SLE i zespół Sjögrena) [30]. Rola tych przeciwciał wymaga jeszcze dalszych badań. W obecnie prowadzonych badaniach klinicznych rozważa się indukcję endogennych przeciwciał anty-IFN-I, opierając się na mechanizmach indukcji przeciwciał używanych w protokołach szczepień.

Jedną z takich metod jest użycie tak zwanego IFN-kinoid, kompleksu rekombinowanego IFN- α z białkiem hemocjaniną

(*keyhole limpet haemocyanin*) [31]. Podanie IFN-kinoid skutkuje zależną od komórek T produkcją przeciwciał neutralizujących IFN- α i w konsekwencji zmniejszeniem ekspresji genów zależnych od IFN-I.

Różnorodność działań wywieranych przez IFN i ich znaczenie kliniczne wymaga jeszcze wielu badań, ale jest to obiecujący kierunek poszukiwań nowych rozwiązań terapeutycznych.

ABSTRACT

Interferons, a broad group of cytokines involved in non-specific immune responses, constitute an important pathogenetic factor responsible for the onset and clinical course of numerous autoimmune diseases. In recent years the phenomenon of regulation of a number of genes said to be involved in inflammatory and autoimmune processes, referred to col-

lectively as interferon signature, has been described and defined. This paper reviews the importance of interferons in the pathogenesis of autoimmune diseases, taking into account therapeutic possibilities of interferon-dependent regulation of the inflammatory response.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 19–26

Key words: interferons; systemic connective tissue diseases; autoimmunity; interferon signature

1. Jiménez-Dalmaroni MJ, Gerswhin ME, Adamopoulos IE. The critical role of toll-like receptors--From microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(1): 1–8, doi: [10.1016/j.autrev.2015.08.009](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.009), indexed in Pubmed: 26299984.
2. Rönnblom L. The importance of the type I interferon system in autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(4 Suppl 98): 21–24, indexed in Pubmed: 27586799.
3. Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol.* 2008; 89(Pt 1): 1–47, doi: [10.1099/vir.0.83391-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.83391-0), indexed in Pubmed: 18089727.
4. Stark G, Kerr I, Williams B, et al. How cells respond to interferons. *Annual Review of Biochemistry.* 1998; 67(1): 227–264, doi: [10.1146/annurev.biochem.67.1.227](https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.67.1.227).
5. Dagenais-Lussier X, Loucif H, Murira A, et al. Sustained IFN-I Expression during Established Persistent Viral Infection: A „Bad Seed” for Protective Immunity. *Viruses.* 2017; 10(1), doi: [10.3390/v10010012](https://doi.org/10.3390/v10010012), indexed in Pubmed: 29301196.
6. Palanichamy A, Bauer JW, Yalavarthi S, et al. Neutrophil-mediated IFN activation in the bone marrow alters B cell development in human and murine systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2014; 192(3): 906–918, doi: [10.4049/jimmunol.1302112](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302112), indexed in Pubmed: 24379124.
7. Higgs BW, Liu Z, White B, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(11): 2029–2036, doi: [10.1136/ard.2011.150326](https://doi.org/10.1136/ard.2011.150326), indexed in Pubmed: 21803750.
8. Båve U, Nordmark G, Lövgren T, et al. Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1185–1195, doi: [10.1002/art.20998](https://doi.org/10.1002/art.20998), indexed in Pubmed: 15818675.
9. James JA, Neas BR, Moser KL, et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(5): 1122–1126, doi: [10.1002/1529-0131\(200105\)44:5<1122::AID-ARR193>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200105)44:5<1122::AID-ARR193>3.0.CO;2-D), indexed in Pubmed: 11352244.
10. Crow MK. Advances in understanding the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2014; 26(5): 467–474, doi: [10.1097/BOR.000000000000087](https://doi.org/10.1097/BOR.000000000000087), indexed in Pubmed: 25010440.
11. Isaksson M, Ardesjö B, Rönnblom L, et al. Plasmacytoid DC promote priming of autoimmune Th17 cells and EAE. *Eur J Immunol.* 2009; 39(10): 2925–2935, doi: [10.1002/eji.200839179](https://doi.org/10.1002/eji.200839179), indexed in Pubmed: 19637225.
12. Lövgren T, Eloranta ML, Båve U, et al. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid released by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(6): 1861–1872, doi: [10.1002/art.20254](https://doi.org/10.1002/art.20254), indexed in Pubmed: 15188363.
13. Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S, et al. Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2001; 28(4): 313–314, doi: [10.1038/91070](https://doi.org/10.1038/91070), indexed in Pubmed: 11479590.
14. Markowitz J, Luedke EA, Grignol VP, et al. A phase I trial of bortezomib and interferon- α -2b in metastatic melanoma. *J Immunother.* 2014; 37(1): 55–62, doi: [10.1097/CJI.000000000000009](https://doi.org/10.1097/CJI.000000000000009), indexed in Pubmed: 24316557.
15. Thyrell L, Erickson S, Zhivotovsky B, et al. Mechanisms of Interferon-alpha induced apoptosis in malignant cells. *Oncogene.* 2002; 21(8): 1251–1262, doi: [10.1038/sj.onc.1205179](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205179), indexed in Pubmed: 11850845.
16. Ho V, Mclean A, Terry S. Severe systemic lupus erythematosus induced by antiviral treatment for hepatitis C. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14(3): 166–168, doi: [10.1097/RHU.0b013e3181775e80](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181775e80), indexed in Pubmed: 18525437.
17. Plataniias LC, Uddin S, Domanski P, et al. Differences in interferon alpha and beta signaling. Interferon beta selectively

Piśmiennictwo

- induces the interaction of the alpha and betaL subunits of the type I interferon receptor. *J Biol Chem.* 1996; 271(39): 23630–23633, doi: [10.1074/jbc.271.39.23630](https://doi.org/10.1074/jbc.271.39.23630), indexed in Pubmed: [8798579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8798579/).
18. Huard C, Gullà SV, Bennett DV, et al. Correlation of cutaneous disease activity with type 1 interferon gene signature and interferon β in dermatomyositis. *Br J Dermatol.* 2017; 176(5): 1224–1230, doi: [10.1111/bjd.15006](https://doi.org/10.1111/bjd.15006), indexed in Pubmed: [27564228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27564228/).
 19. Bissonnette R, Papp K, Maari C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study of MEDI-545, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in subjects with chronic psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(3): 427–436, doi: [10.1016/j.jaad.2009.05.042](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.05.042), indexed in Pubmed: [20159310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159310/).
 20. Li M, Liu X, Zhou Y, et al. Interferon-lambdas: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses. *J Leukoc Biol.* 2009; 86(1): 23–32, doi: [10.1189/jlb.1208761](https://doi.org/10.1189/jlb.1208761), indexed in Pubmed: [19304895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19304895/).
 21. Migliorini A, Angelotti ML, Mulay SR, et al. The antiviral cytokines IFN- α and IFN- β modulate parietal epithelial cells and promote podocyte loss: implications for IFN toxicity, viral glomerulonephritis, and glomerular regeneration. *Am J Pathol.* 2013; 183(2): 431–440, doi: [10.1016/j.ajpath.2013.04.017](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.04.017), indexed in Pubmed: [23747509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23747509/).
 22. Landolt-Marticorena C, Bonventi G, Lubovich A, et al. Lack of association between the interferon-alpha signature and longitudinal changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(9): 1440–1446, doi: [10.1136/ard.2008.093146](https://doi.org/10.1136/ard.2008.093146), indexed in Pubmed: [18772188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18772188/).
 23. Brkic Z, Maria NI, van Helden-Meeuwsen CG, et al. Prevalence of interferon type I signature in CD14 monocytes of patients with Sjogren's syndrome and association with disease activity and BAFF gene expression. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(5): 728–735, doi: [10.1136/annrheumdis-2012-201381](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201381), indexed in Pubmed: [22736090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22736090/).
 24. Hauer AC, Finn TM, MacDonald TT, et al. Analysis of TH1 and TH2 cytokine production in low grade B cell gastric MALT-type lymphomas stimulated in vitro with *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol.* 1997; 50(11): 957–959, doi: [10.1136/jcp.50.11.957](https://doi.org/10.1136/jcp.50.11.957), indexed in Pubmed: [9462249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9462249/).
 25. Mavragani CP, Crow MK. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2010; 35(3): 225–231, doi: [10.1016/j.jaut.2010.06.012](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.06.012), indexed in Pubmed: [20674271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674271/).
 26. Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(3): R155, doi: [10.1186/ar3895](https://doi.org/10.1186/ar3895), indexed in Pubmed: [22734582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22734582/).
 27. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(2): 376–386, doi: [10.1002/art.39962](https://doi.org/10.1002/art.39962), indexed in Pubmed: [28130918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130918/).
 28. Merrill JT, Wallace DJ, Petri M, et al. Lupus Interferon Skin Activity (LISA) Study Investigators. Safety profile and clinical activity of sifalimumab, a fully human anti-interferon α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I, multicentre, double-blind randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(11): 1905–1913, doi: [10.1136/ard.2010.144485](https://doi.org/10.1136/ard.2010.144485), indexed in Pubmed: [21798883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21798883/).
 29. McBride JM, Jiang J, Abbas AR, et al. Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus: results of a phase I, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(11): 3666–3676, doi: [10.1002/art.34632](https://doi.org/10.1002/art.34632), indexed in Pubmed: [22833362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22833362/).
 30. Morimoto AM, Flesher DT, Yang J, et al. Association of endogenous anti-interferon- α autoantibodies with decreased interferon-pathway and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(8): 2407–2415, doi: [10.1002/art.30399](https://doi.org/10.1002/art.30399), indexed in Pubmed: [21506093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21506093/).
 31. Lauwerys BR, Hachulla E, Spertini F, et al. Down-regulation of interferon signature in systemic lupus erythematosus patients by active immunization with interferon α -kinoid. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(2): 447–456, doi: [10.1002/art.37785](https://doi.org/10.1002/art.37785), indexed in Pubmed: [23203821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23203821/).



Bogna Grygiel-Górniak, Agnieszka Szczepańska*, Marta Lubarska*, Włodzimierz Samborski

Katedra i Klinika Reumatologii, Rehabilitacji i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

*pozycja druga i trzecia są na zasadzie tego samego udziału

Mechanizm, działanie i skuteczność glikokortykosteroidów w polimialgii reumatycznej i olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic — czy te leki są zawsze skuteczne?

Mechanism, action and efficacy of corticosteroids in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: are these drugs always effective?

STRESZCZENIE

W terapii polimialgii reumatycznej (PMR, *polymyalgia rheumatica*) i olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA, *giant cells arthritis*) lekami pierwszego wyboru są glikokortykosteroidy (GKS). Powyższe choroby wymagają często wieloletniego leczenia, dlatego należy zwrócić szczególną uwagę na szerokie spektrum dzia-

łań niepożądanych tych leków. Problemem, z którym można spotkać się w praktyce klinicznej, jest steroido-oporność. W niniejszej publikacji zebrano najnowsze doniesienia naukowe dotyczące skuteczności terapii GKS w PMR współistniejącej (lub nie) z GCA.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 27–34

Słowa kluczowe: polimialgia reumatyczna, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, steroidoterapia

WSTĘP

Polimialgia reumatyczna (PMR, *polymyalgia rheumatica*) jest stosunkowo częstą chorobą reumatyczną, która u niektórych chorych współwystępuje z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Obie choroby rozpoznaje się głównie u osób powyżej 50. roku życia, częściej u kobiet niż mężczyzn [1, 2]. Rozpoznanie PMR stawiane jest ponad 40-krotnie częściej niż GCA [3]. Około 20% osób z PMR jednocześnie choruje na olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA, *giant cells arthritis*), a około 60% chorych z GCA ma jednocześnie

objawy PMR, a w obu jednostkach obserwuje się wysokie wartości OB. Przedstawione dane wskazują na powiązanie tych chorób na poziomie biochemicznym i genetycznym [4]. Panuje nawet opinia, że objawy PMR oraz GCA mogą składać się na dwa obrazy tej samej choroby [5]. Polimialgia reumatyczna charakteryzuje się bólem oraz sztywnością poranną, których najczęstszą lokalizacją jest obręcz barkowa oraz biodrowa [6, 7]. Z kolei nasiloną bolesność okolicy tętnicy skroniowej w przebiegu GCA jest typową (choć nie jedyną) manifestacją kliniczną tej choroby. Wśród innych objawów w przebiegu tego zapalenia opisu-

Adres do korespondencji:

lek. Marta Lubarska
Klinika Reumatologii, Rehabilitacji
i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Fredry 10
61-701 Poznań
e-mail: marta.lubarska@gmail.com

je się zajęcie dużych naczyń, utratę wzroku oraz objawy ogólnoustrojowe [8]. Diagnostyka PMR i GCA opiera się na ocenie klinicznej oraz obecności podwyższonych markerów ostrej fazy: wysokiego CRP i przyspieszonego OB. Podstawowym lekiem stosowanym w ich leczeniu są glikokortykosteroidy (GKS), które podawane są najczęściej w jednej dawce porannej. Jednak większość chorych (65% z PMR i 86% z GCA) doświadcza działań niepożądanych tych leków w ciągu 2 lat leczenia [9]. Powszechnie wiadomo, że wielu pacjentów zmaga się częściej z powikłaniami po długoterminowej terapii GKS niż z powikłaniami samej choroby [10].

DZIAŁANIE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW W PMR ORAZ GCA

Glikokortykosteroidy są lekami powszechnie stosowanymi zarówno w reumatologii, jak i innych dziedzinach medycyny. Tak szerokie zastosowanie jest związane przede wszystkim z ich działaniem przeciwzapalnym i immunosupresyjnym. Mechanizm działania GKS jest wielopoziomowy i obejmuje zarówno wpływ na genom (przy udziale receptorów), jak i działanie niegenomowe [11].

GENOMOWY MECHANIZM DZIAŁANIA GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

Mechanizm ten odpowiada przede wszystkim za przeciwzapalne działanie leków, a także ich wpływ na przemiany metaboliczne organizmu (ryc. 1). Produkcja białek wymaga jednak czasu, stąd efekty obserwuje się około 6–8 godzinach po ich podaniu [12]. Po związaniu GKS przez receptor w cytoplazmie powstaje aktywny kompleks, który przemieszcza się do jądra, gdzie wiąże się bezpośrednio w odpowiednim miejscu z DNA oraz reguluje wytwarzanie białek lub wchodzi w bezpośredni kontakt z samym DNA. Regulacja syntezy białek po związaniu z DNA obejmuje procesy transaktywacji białek regulatorowych (w tym molekuł przeciwzapalnych) lub transrepresji białek prozapalnych (ryc. 1A). Ponadto, synteza białek kontrolowana jest za pomocą inhibicji czynników transkrypcyjnych. Uważa się, że dzięki transrepresji (hamowanie transkrypcji genów) obserwuje się przeciwzapalny oraz immunosupresyjny efekt działania GKS. W wyniku zahamowania czynników transkrypcyjnych, biorących udział w syntezie cytokin prozapalnych, zmniejsza się produkcja między innymi

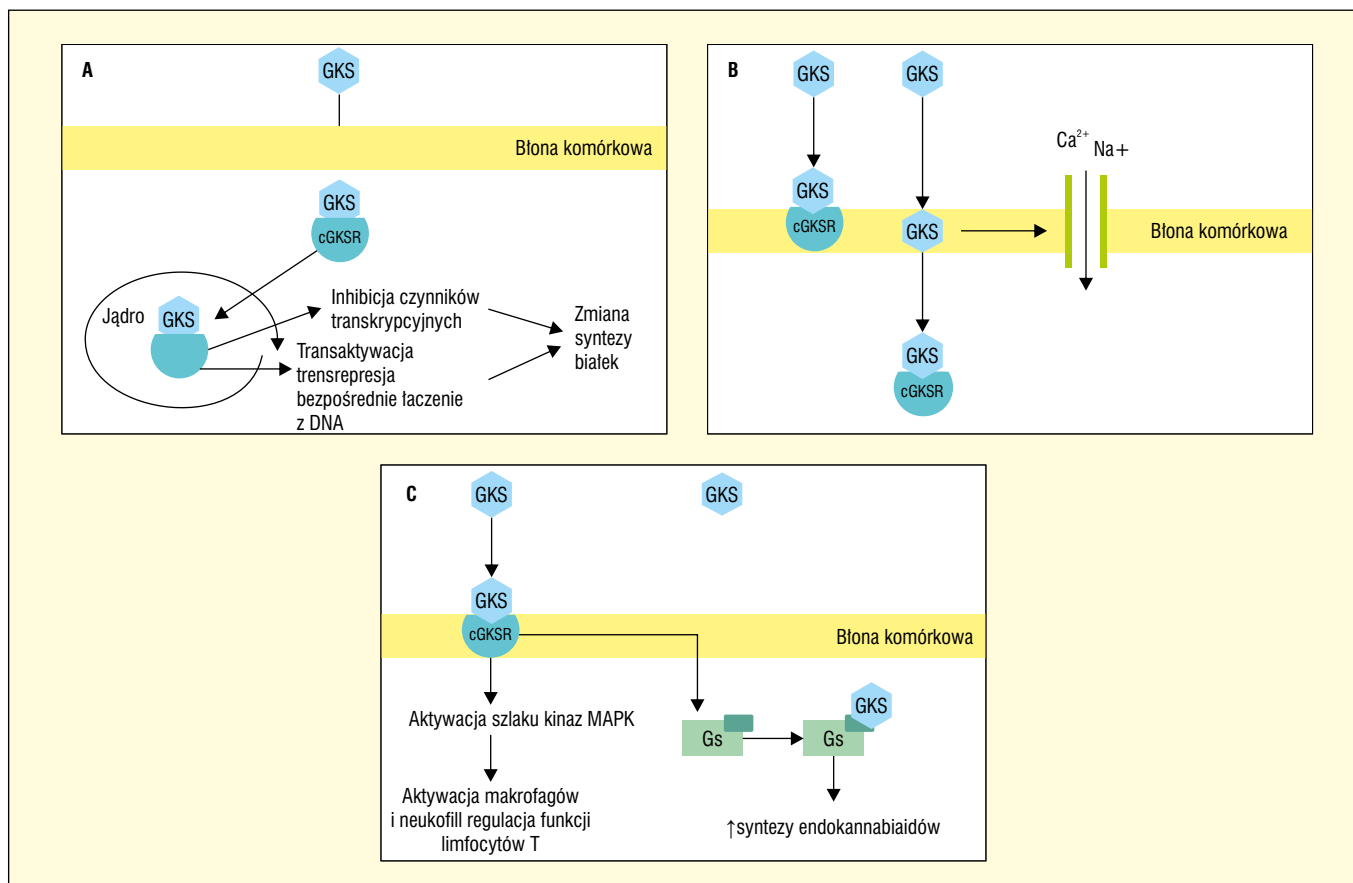
czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukiny 1 (IL-1) oraz interleukiny 6 (IL-6). Cytokiny te odgrywają rolę w patogenezie zarówno PMR, jak i GCA. Z kolei transaktywacja (pobudzenie transkrypcji genów) jest odpowiedzialna za szereg reakcji niepożądanych [13–15]. Wynika to z faktu, że oprócz pobudzenia syntezy białek przeciwzapalnych dochodzi również do aktywacji syntezy enzymów, takich jak aminotransferaza tyrozynowa, glukozo-6-fosfataza, karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa, syntaza kwasów tłuszczowych. Wzrost stężenia tych enzymów powiązany jest z zaburzeniami metabolizmu glukozy, węglowodanów i lipidów. Nie wszystkie działania niepożądane GKS są związane z mechanizmem transaktywacji. Uważa się, że za zahamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza podczas steroidoterapii odpowiedzialna jest również transrepresja [16, 17].

Warto podkreślić, że aktywny kompleks GKS — receptor nie tylko wpływa na regulację syntezy białek po związaniu z DNA komórki, ale wiąże się również z promotorem rejonem genów kodujących czynniki przeciwzapalne — lipokortynę oraz inhibitorem serynowych proteaz leukocytów (SLPI). W konsekwencji obserwuje się zwiększoną ich ekspresję oraz wygaszanie stanu zapalnego [15, 18].

NIENOMOWY MECHANIZM DZIAŁANIA GKS

Niespecyficzny nienomowy mechanizm działania polega na tym, że GKS po połączeniu się z błonami komórek układu odpornościowego wpływają na transport kationów do wewnątrz i na zewnątrz komórki, a także powodują zwiększenie mitochondrialnego wycieku protonów. W rezultacie następuje redukcja przepływu jonów sodowych i wapniowych przez błony limfocytów T, co stanowi podstawowy efekt immunosupresyjny (ryc. 1B) [19, 20].

Jednym z czynników różnicujących genomowy mechanizm działania GKS od nienomowego jest wspomniany wcześniej czas ich wystąpienia. W przypadku mechanizmu nienomowego (niezależnego od syntezy białek) pojawia się on szybko, w ciągu kilku sekund lub minut. Nie można jednak wykluczyć, że działanie związane z mechanizmem nienomowym może być widoczne po dłuższym okresie [11]. Obecnie wyróżnia się swoisty i nieswoisty mechanizm nienomowy. W przypadku tego pierwszego (swoistego) efekt działania leku obserwuje się w ciągu kilku minut od jego



Rycina 1. Genomowy (A) i niegenomowy (B) mechanizm działania GKS oraz aktywacja kinaz MAPK przez kompleks GKS-receptor (C) i pobudzenie syntezy endokannabinoidów. GKS — glikokortykosteroidy, mGKSR — błonowy receptor glikokortykosteroidowy, cGKSR — cytoplazmatyczny receptor glikokortykosteroidowy, Gs — białko Gs

podania, natomiast w przypadku tego drugiego (nieswoistego) czas oczekiwania na działanie zwykle wynosi kilka sekund. Uważa się, że w przypadku mechanizmu swoistego ważną rolę odgrywają receptory znajdujące się w błonach komórkowych, natomiast w mechanizmie nieswoistym działanie jest efektem bezpośredniego kontaktu z błonami [21].

Warto jednocześnie zaznaczyć, że w specyficznym mechanizmie niegenomowym biorą udział receptory, które znajdują się w błonie komórkowej lub (rzadziej) w cytoplazmie. Efekt, jaki zostanie osiągnięty, zależy od typu komórki, na którą działa lek [22]. Przykładowo po aktywacji szlaku trifosforanu inozytoli (IP_3) spowodowanej pobudzeniem błonowego receptora przez GKS może dojść do wzrostu aktywności syntazy tlenu azotu w śródbłonce naczyń. Efektem niegenomowego działania GKS istotnym z perspektywy układu odpornościowego jest aktywacja szlaków kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*), w tym izoforny białka p38 (MAPK p38) (ryc. 1C). Wpływają one na funkcję makrofagów i neutrofilów, a także biorą udział

w procesie różnicowania i apoptozy limfocytów T. Kinazy te odpowiadają tym samym za prawidłowy przebieg reakcji odpornościowych i zapalnych [23]. Glikokortykosteroidy mogą również, zarówno na drodze receptorowej, jak i bezpośredniej, łączyć się z podjednostką białka Gs. W efekcie dochodzi do aktywacji szlaku sygnałowego, w przebiegu którego zostaje uruchomiona synteza endokannabinoidów, wykazujących działanie przeciwzapalne [24].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

Glikokortykosteroidy są szeroko stosowanymi w medycynie lekami, zwłaszcza w reumatologii. Nie należy jednak zapominać o szerokim spektrum działań niepożądanych wiążących się z różnymi powikłaniami [25–29]. Te ostatnie oprócz dawki leku, czasu ich podawania oraz rodzaju stosowanego preparatu wiążą się również z różnicami osobniczymi pacjentów [25]. Działania niepożądane GKS i częstość ich występowania zostały przedstawione w tabeli 1.

Tabela 1. Działania niepożądane długotrwałej terapii GKS

Działania niepożądane długotrwałej terapii GKS		
Układ	Występujące powikłania	Częstość występowania powikłania
Układ mięśniowo-szkieletowy	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporoza • Jałowa martwica kości • Miopatie 	48% 13% 60%
Układ endokrynologiczny	<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca, insulinooporność • Dyslipidemie • Zespół Cushinga • Nadwaga • Supresja wzrostu 	52% 9% 74% 22%
Układ pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie żołądka • Choroba wrzodowa żołądka • Krwawienia żołądkowo-jelitowe 	65% (ogółem działania niepożądane z układu pokarmowego)
Układ sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> • Nadciśnienie tętnicze • Miażdżyca naczyń • Choroba wieńcowa serca • Zawał serca • Nagła śmierć sercowa • Miopatia 	61% (ogółem działania niepożądane z układu sercowo-naczyniowego)
Skóra	<ul style="list-style-type: none"> • Ścienczenie skóry • Trądzik 	65% (ogółem działania niepożądane dotyczące skóry)
Układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia nastroju, depresja • Zaburzenia snu i pamięci 	74% 74%
Narząd wzroku	<ul style="list-style-type: none"> • Zaćma • Jaskra 	43%
Układ immunologiczny	<ul style="list-style-type: none"> • Obniżenie odporności 	35%

ODPOWIEDŹ NA GLIKOKORTYKOSTEROIDY: STEROIDOZALEŻNOŚĆ I STEROIDOPORNOŚĆ PODCZAS LECZENIA PMR I GCA

Ze względu na dużą skuteczność GKS stanowią podstawę leczenia zarówno PMR, jak i GCA. Okazuje się, że steroidy są skuteczne u ponad 70% pacjentów po 4 tygodniach terapii [9]. W analizie danych 1858 chorych z PMR i GCA, prawie 25% z nich uzyskało całkowitą remisję w ciągu 3 lat i odstawiło leki. Niestety u pozostałych chorych nie udało się osiągnąć takiego efektu, co wynikało między innymi ze steroidozależności, jak również steroidooporności [4]. Brak satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie może dotyczyć nawet połowy pacjentów z PMR. Wskazują na to badania Mori i wsp., którzy opisali częściową odpowiedź lub brak odpowiedzi po 3 tygodniach stosowania steroidoterapii w tej chorobie [30].

Różne dane dotyczące odpowiedzi na GKS mogą być związane z wieloma czynnikami, takimi jak liczebność grup, stosowane dawki GKS czy kryteria odpowiedzi na leczenie GKS. Pomimo tego, że nie zawsze stwierdza się satysfakcjonującą klinicznie odpowiedź na stosowane GKS, leki te charakteryzują się najlepszą skutecz-

nością wśród dostępnych dotychczas związków farmakologicznych powszechnie stosowanych na całym świecie. Pomimo dobrego efektu u wielu chorych, brak odpowiedzi lub częściowa poprawa po zastosowaniu takiego leczenia wciąż jest problemem u znaczącej części chorych [31].

W literaturze pojęcie glikokortykoooporności jest definiowane w różny sposób. Jest ono najczęściej opisywane jako brak satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia i/lub obecność częstych nawrotów choroby, pomimo stosowania terapii w przebiegu GCA [32]. Przyczyna oporności na GKS jest nieznana, choć podkreśla się znaczenie różnych mechanizmów molekularnych. Zauważono, że w przypadku nieleczonego GCA dominuje aktywność osi IL-6–IL-17, która dobrze odpowiada na leczenie steroidami. Z kolei długotrwałe leczenie GKS powoduje dominację odpowiedzi zależnej od osi IL-12–IFN- γ , której aktywność przyczynia się do steroidooporności [33]. Częściej glikokortykoooporność obserwuje się w przypadku płci żeńskiej, u osób w starszym wieku oraz u chorych z wysokim stężeniem CRP i przyspieszonym OB [30]. Jednym z czynników mogących brać udział w odpowiedzi na GKS jest chemokina CXCL9. Kornelis

Tabela 2. Ogólne zalecenia leczenia polimialgii reumatycznej i olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic [41, 42]

Etap kliniczny choroby	Leczenie PMR	Leczenie GCA
Podejrzanie choroby	–	Metylprednizolon <i>i.v.</i> 1000 mg przez 3 dni ¹ ; następnie kontynuacja leczenia prednizonem <i>p.o.</i> w dawce 40–60 mg/d
Potwierdzone rozpoznanie	Prednizon lub prednizolon ² 12,5–25 mg/d <i>p.o.</i> przez 4–8 tygodni	Prednizon lub prednizolon ² 40–60 mg/d <i>p.o.</i> do chwili opanowania objawów
Brak zaostrzeń	Stopniowe obniżanie dawki o 1 mg/d. co 4 tygodnie aż do uzyskania remisji	Prednizon lub prednizolon ² 15–20 mg/d. do czasu opanowania objawów w ciągu 8–12 tygodni; dążenie do < 5 mg/d. w ciągu 1 roku
Zalecany czas trwania terapii	12 miesięcy	24 miesiące

PMR (*polymyalgia rheumatica*) — polimialgia reumatyczna; GCA (*giant cells arthritis*) — olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic

¹Przy podejrzaniu GCA i obecności objawów ocznych należy natychmiast włączyć leczenie GKS, ponieważ z upływem czasu od pierwszych objawów rośnie ryzyko trwałej utraty wzroku (nawet do 20% chorych)

²lub inny równoważnik dawki

i wsp. jako pierwsi udokumentowali zwiększone stężenie chemokiny CXCL9 we krwi chorych z GCA i PMR w porównaniu z grupą osób zdrowych [34]. Chemokina ta wpływa na migrację limfocytów Th1 do ściany naczynia krwionośnego, którą obserwuje się podczas rozwoju GCA. Autorzy tego badania zasugerowali, że oznaczanie stężenia CXCL9 w ścianie naczynia mogłoby być stosowane w diagnostyce choroby, gdyż stężenie tej chemokiny utrzymuje się na wysokim poziomie nawet podczas leczenia choroby [33]. Potrzebne są jednak dalsze badania mogące potwierdzić taką zależność.

Interesujących danych dostarczyli australijscy naukowcy, którzy wykazali, że wskaźnik neutrofilów do limfocytów (NLR, *neutrophile-lymphocyte ratio*) jest związany z opornością na GKS w przebiegu PMR. Udowodnili oni również, że stosunek płytek krwi do limfocytów koreluje z kliniczną aktywnością choroby [35]. Wskaźnik NLR jest bardzo łatwy do wyznaczenia, co czyni go potencjalnie przydatnym w praktyce klinicznej. Można go stosować w niektórych chorobach reumatycznych, takich jak toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów czy PMR, do oceny aktywności choroby. Nie ma jednoznacznie wyznaczonych wartości referencyjnych NLR, jednak jego wysokie wartości obserwuje się w przypadku chorych z PMR w aktywnej fazie choroby (średnia wartość wynosi 4,67), natomiast po leczeniu ulega on obniżeniu aż do średnich wartości 2,95 [36]. W przypadku chorych onkologicznych wartość NLR powyżej 4 wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zgonu 1,81-krotnie [37]. Dzięki wykorzystaniu NLR jako potencjalnego wskaźnika do przewidywania oporności na GKS, można na wczesnym etapie choroby wyselekcjonować chorych

z wyższymi wartościami NLR i wcześniej zastosować leczenie alternatywne do samej steroidoterapii.

Odstawienie GKS lub redukcja ich dawki jest ułatwiona w przypadku jednoczesowego zastosowania terapii immunosupresyjnej. W przeglądzie systematycznym obejmującym 64 badania oraz opisy przypadków klinicznych chorych z GCA, Kötter i wsp. ocenili skuteczność i bezpieczeństwo takich leków immunosupresyjnych, jak: metotreksat, azatiopryna, cyklosporyna A, leflunomid, oraz leków biologicznych: infliksimab czy etanercept. Warto zaznaczyć, że aż w 50 analizowanych pracach obserwowano oporność na steroidy. Okazuje się, że glikosteroidozależność lub glikosteroido-oporność może występować u ponad 40% chorych z GCA [38]. Jednak duża różnorodność i mała liczba pacjentów w badanych grupach, krótki czas obserwacji, stosowanie różnych dawek leków oraz niejednolite kryteria klasyfikacji choroby, jak również sposób definiowania nawrotów i oporności sprawiają, że trudno jest wyciągnąć jednoznaczne wnioski i przełożyć je na populację ogólną. Niestety niewiele jest danych opisujących czynniki, które wpływają na dobrą odpowiedź na leczenie GKS. Przypuszcza się, że niska masa ciała może korelować z dobrą odpowiedzią na leczenie GKS, jednak badania, na podstawie których wyciągnięto taki wniosek, obejmowały małą grupę chorych [39].

LECZENIE

Wciąż brakuje badań klinicznych odnośnie dawek GKS i nie jest dostępny ujednolicony schemat leczenia. Jednocześnie w trakcie stosowania steroidów obserwuje się często działania niepożądane oraz nawroty choroby.

Efekt leczenia uzależniony jest od aktywności choroby, drogi podania leku i stosowanego schematu leczenia [40]. Podsumowanie wytycznych leczenia PMR i GCA, kolejno z 2015 i 2018 roku według *European League Against Rheumatism* (EULAR) i *American College of Rheumatology* (ACR) przedstawiono w tabeli 2. Według dostępnych danych stosowanie GKS w PMR powinno trwać przynajmniej rok, niekiedy konieczne jest przedłużenie terapii do 2 lat [41]. W przypadku choroby, którą jest trudno kontrolować konieczne jest długotrwałe leczenie GKS (do 3 lat i dłużej) [4].

LECZENIE WSPÓŁWYSTĘPUJĄCYCH PMR I GCA

Jak opisano wyżej, w leczeniu pacjentów z GCA stosuje się kilkukrotnie wyższe dawki GKS niż w przypadku PMR. Zwykle dawki 15–20 mg/d. prednizolonu są wystarczające do opanowania objawów u chorych, u których rozpoznano jednocześnie PMR i GCA [4, 9]. Jednak analiza danych oceniających skuteczność leczenia GKS w omawianych chorobach wykazała, że w przypadku ich współwystępowania steroidy są stosowane z dużą rozpiętością dawek od 2,5 mg/d. do 100 mg/d. Możliwość redukcji dawki < 5 mg/d. przy współistnieniu PMR i GCA było porównywalne z czasem redukcji w izolowanym GCA, jednak był on znacznie dłuższy niż w przypadku rozpoznania izolowanej PMR [4]. Badania porównujące rozwój i przebieg izolowanego GCA lub PMR w stosunku do jednoczesowej obecności tych dwóch chorób skłaniają niektórych autorów do sugestii, że PMR może być wczesnym etapem GCA, jednak z ograniczonym stanem zapalnym w obrębie naczyń [5].

GLIKOKORTYKOSTERIODOTERAPIA PODCZAS NAWROTU CHOROBY

Nawrót choroby obserwuje się u 50% pacjentów z PMR i 60% pacjentów z GCA

[9]. Jego wystąpienie jest wskazaniem do zwiększenia dawki GKS, do ostatniej skutecznej, po czym ponownie zaleca się powolną redukcję tych leków. W przypadku braku odpowiedzi na duże dawki steroidów, można rozważyć dodanie leku immunosupresyjnego. Podkreśla się skuteczność terapii metotreksatem (MTX) oraz tocilizumabem (TCZ). Metotreksat jest lekiem modyfikującym przebieg choroby stosowanym w połączeniu z GKS zarówno w przebiegu PMR, jak i GCA. Najczęściej sugeruje się dołączenie MTX w dawce 10–15 mg MTX tygodniowo w przypadku nawrotu którejkolwiek z chorób [43]. Umożliwia to zmniejszenia łącznej dawki GKS oraz redukuje liczbę nawrotów [44]. Stosowanie tocilizumabu w PMR nie zostało jednoznacznie uznane za korzystne i nie jest zalecane, choć wykazano jego skuteczność u kilku chorych ze stwierdzoną opornością na GKS [30, 45].

WNIOSKI

Terapia GKS jest podstawową metodą leczenia zarówno PMR, jak i GCA. Mimo wysokiej skuteczności leczenia GKS należy uważnie monitorować aktywność choroby oraz działania niepożądane leków. Steroidooporność nie jest częstym zjawiskiem, jednak jeśli wystąpi, to jest powodem wielu obaw, co do dalszej kontynuacji takiego leczenia, zwłaszcza MTX. Rozwiązaniem jest wówczas dołączenie leku immunosupresyjnego. Nowe leki biologiczne są obecnie w trakcie badania, a dotychczasowe wyniki opisujące ich zastosowanie w omawianych chorobach są niewystarczające, aby włączyć je do rutynowego leczenia. Potrzebne jest dalsze poszukiwanie alternatywnych metod leczenia PMR i GCA, które będą nie tylko skutecznym sposobem leczenia steroidooporności, ale również będą miały mniej działań niepożądanych.

ABSTRACT

In the treatment of polymyalgia rheumatica (PMR) and giant cell arthritis (GCA), glucocorticosteroids (GCS) are the first choice drugs. These diseases often require long-term treatment, so special attention should be paid to the wide spectrum of side effects of these

drugs. A problem that may be encountered in clinical practice is steroid resistance. This publication brings together the latest scientific reports on the efficacy of GCS therapy in PMR coexisting (or not) with GCA.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 27–34

Key words: polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, steroid therapy

1. Fors C, Bergström U, Willim M, Pilman E, Turesson C. Validity of polymyalgia rheumatica diagnoses and classification criteria in primary health care. *Rheumatol Adv Pract*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6799851/> (23 stycznia 2021).
2. Hunder GG. Classification/diagnostic criteria for GCA/PMR. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18(4 Suppl 20): S4–S5, indexed in Pubmed: [10948747](#).
3. Cantini F, Niccoli L, Storri L, et al. Are polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis the same disease? *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 33(5): 294–301, doi: [10.1016/j.semarthrit.2003.09.008](#), indexed in Pubmed: [15079760](#).
4. Albrecht K, Huscher D, Buttgerit F, et al. Long-term glucocorticoid treatment in patients with polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, or both diseases: results from a national rheumatology database. *Rheumatol Int*. 2018; 38(4): 569–577, doi: [10.1007/s00296-017-3874-3](#), indexed in Pubmed: [29124397](#).
5. Yin Y, Zhang Y, Wang D, et al. Differences in clinical manifestations and prognosis of Chinese giant cell arteritis patients with or without polymyalgia rheumatica. *Ir J Med Sci*. 2019; 188(2): 713–720, doi: [10.1007/s11845-018-1903-1](#), indexed in Pubmed: [30251177](#).
6. Kermani TA. Polymyalgia rheumatica. 2013; 381: 10.
7. **Rackiewicz A. Starszy pacjent w standardach postępowania reumatologicznego. Forum Medycyny Rodzinnej. 2009; 5(3): 372–379.**
8. Pyszel A, Andrzejak R, Szuba A. Large-vessel giant cell arteritis. 2006; 12(1): 8.
9. Adizie T, Dasgupta B. PMR and GCA: steroids or bust. *International Journal of Clinical Practice*. 2012; 66(6): 524–527, doi: [10.1111/j.1742-1241.2012.02914.x](#).
10. Kermani TA, Sreih AG, Cuthbertson D, et al. Vasculitis Clinical Research Consortium. Evaluation of damage in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(2): 322–328, doi: [10.1093/rheumatology/kex397](#), indexed in Pubmed: [29112740](#).
11. Grzanka A, Misiolok M, Golusiński W, et al. [Nongenomic effects of glucocorticoids]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009; 77(4): 387–393, indexed in Pubmed: [19722144](#).
12. Becker DE. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog*. 2013; 60(1): 25–31; quiz 32, doi: [10.2344/0003-3006-60.1.25](#), indexed in Pubmed: [23506281](#).
13. Martinez-Taboada VM, Alvarez L, RuizSoto M, et al. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. *Cytokine*. 2008; 44(2): 207–220, doi: [10.1016/j.cyto.2008.09.004](#), indexed in Pubmed: [18986814](#).
14. Spies CM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, et al. Pharmacology of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2010; 10(3): 302–307, doi: [10.1016/j.coph.2010.02.001](#), indexed in Pubmed: [20202903](#).
15. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4(10): 525–533, doi: [10.1038/ncprheum0898](#), indexed in Pubmed: [18762788](#).
16. Schäcke H, Schottelius A, Döcke WD, et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(1): 227–232, doi: [10.1073/pnas.0300372101](#), indexed in Pubmed: [14694204](#).
17. Hübner S, Dejager L, Libert C, et al. The glucocorticoid receptor in inflammatory processes: transrepression is not enough. *Biol Chem*. 2015; 396(11): 1223–1231, doi: [10.1515/hsz-2015-0106](#), indexed in Pubmed: [25910399](#).
18. Hayashi R, Wada H, Ito K, et al. Effects of glucocorticoids on gene transcription. *Eur J Pharmacol*. 2004; 500(1-3): 51–62, doi: [10.1016/j.ejphar.2004.07.011](#), indexed in Pubmed: [15464020](#).
19. Buttgerit F, Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids*. 2002; 67(6): 529–534, doi: [10.1016/s0039-128x\(01\)00171-4](#).
20. Song IH, Buttgerit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments. *Mol Cell Endocrinol*. 2006; 246(1-2): 142–146, doi: [10.1016/j.mce.2005.11.012](#), indexed in Pubmed: [16388891](#).
21. Buttgerit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol*. 1999; 58(2): 363–368, doi: [10.1016/s0006-2952\(99\)00090-8](#), indexed in Pubmed: [10423179](#).
22. Stellato C. Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids. *Proc Am Thorac Soc*. 2004; 1(3): 255–263, doi: [10.1513/pats.200402-015MS](#), indexed in Pubmed: [16113443](#).
23. Haller J, Mikics E, Makara GB. The effects of non-genomic glucocorticoid mechanisms on bodily functions and the central neural system. A critical evaluation of findings. *Front Neuroendocrinol*. 2008; 29(2): 273–291, doi: [10.1016/j.yfrne.2007.10.004](#), indexed in Pubmed: [18054070](#).
24. Malcher-Lopes R, Di S, Marcheselli VS, et al. Opposing crosstalk between leptin and glucocorticoids rapidly modulates synaptic excitation via endocannabinoid release. *J Neurosci*. 2006; 26(24): 6643–6650, doi: [10.1523/JNEUROSCI.5126-05.2006](#), indexed in Pubmed: [16775153](#).
25. Mackiewicz S. Review paper Glucocorticoid therapy – success or illusion. *Reumatologia/Rheumatology*. 2007; 45(4): 198–204.
26. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(4): 457–465, doi: [10.1517/14740338.2016.1140743](#), indexed in Pubmed: [26789102](#).
27. Cheah JTL, Robson JC, Black RJ, et al. The patient's perspective of the adverse effects of glucocorticoid use: A systematic review of quantitative and qualitative studies. From an OMERACT working group. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50(5): 996–1005, doi: [10.1016/j.semarthrit.2020.06.019](#), indexed in Pubmed: [32911291](#).
28. Pereira R, Carvalho JF. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine*. 2011; 78(1): 41–44, doi: [10.1016/j.jbspin.2010.02.025](#).
29. Sato A, Funder JW, Okubo M, et al. Glucocorticoid-induced hypertension in the elderly. Relation to serum calcium and family history of essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1995; 8(8): 823–828, doi: [10.1016/0895-7061\(95\)00149-J](#), indexed in Pubmed: [7576399](#).
30. Mori S, Koga Y. Glucocorticoid-resistant polymyalgia rheumatica: pretreatment characteristics and tocilizumab therapy. *Clin Rheumatol*. 2016; 35(5): 1367–1375, doi: [10.1007/s10067-014-2650-y](#), indexed in Pubmed: [24803231](#).
31. Lally L, Spiera R. Management of difficult polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: Updates for clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32(6): 803–812, doi: [10.1016/j.berh.2019.04.006](#), indexed in Pubmed: [31427056](#).

32. Liozon E, Dumonteil S, Parreau S, et al. Risk profiling for a refractory course of giant cell arteritis: The importance of age and body weight: „Risk profiling for GC resistance in GCA“. *Semin Arthritis Rheum.* 2020; 50(6): 1252–1261, doi: [10.1016/j.semarthrit.2020.09.009](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.09.009), indexed in Pubmed: [33065420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065420/).
33. Weyand CM, Goronzy JJ. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9(12): 731–740, doi: [10.1038/nrrheum.2013.161](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.161), indexed in Pubmed: [24189842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24189842/).
34. van der Geest KSM, Abdulhad WH, Rutgers A, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(8): 1397–1402, doi: [10.1093/rheumatology/keu526](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu526), indexed in Pubmed: [25724206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25724206/).
35. Owen CE, McMaster C, Liew DFL, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts glucocorticoid resistance in polymyalgia rheumatica. *Int J Rheum Dis.* 2021; 24(1): 56–62, doi: [10.1111/1756-185X.14000](https://doi.org/10.1111/1756-185X.14000), indexed in Pubmed: [33043616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33043616/).
36. Jung JY, Lee E, Suh CH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with disease activity in polymyalgia rheumatica. *J Clin Lab Anal.* 2019; 33(9): e23000, doi: [10.1002/jcla.23000](https://doi.org/10.1002/jcla.23000), indexed in Pubmed: [31402523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31402523/).
37. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(6): dju124, doi: [10.1093/jnci/dju124](https://doi.org/10.1093/jnci/dju124), indexed in Pubmed: [24875653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24875653/).
38. Kötter I, Henes JC, Wagner AD, et al. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30(1 Suppl 70): S114–S129, indexed in Pubmed: [22640655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22640655/).
39. Cimmino MA, Parodi M, Montecucco C, et al. The correct prednisone starting dose in polymyalgia rheumatica is related to body weight but not to disease severity. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 12(1): 94, doi: [10.1186/1471-2474-12-94](https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-94), indexed in Pubmed: [21569559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21569559/).
40. Ponte C, Rodrigues AF, O'Neill L, et al. Giant cell arteritis: Current treatment and management. *World J Clin Cases.* 2015; 3(6): 484–494, doi: [10.12998/wjcc.v3.i6.484](https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i6.484), indexed in Pubmed: [26090367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090367/).
41. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative | *Annals of the Rheumatic Diseases.* <https://ard.bmj.com/content/74/10/1799?etoc> (13 stycznia 2021).
42. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis | *Annals of the Rheumatic Diseases.* <https://ard.bmj.com/content/79/1/19> (13 stycznia 2021).
43. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(8): 2789–2797, doi: [10.1002/art.22754](https://doi.org/10.1002/art.22754), indexed in Pubmed: [17665429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665429/).
44. van der Veen MJ, Dinant HJ, van Booma-Frankfort C, et al. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis.* 1996; 55(4): 218–223, doi: [10.1136/ard.55.4.218](https://doi.org/10.1136/ard.55.4.218), indexed in Pubmed: [8733437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8733437/).
45. Camellino D, Soldano S, Cutolo M, et al. Dissecting the inflammatory response in polymyalgia rheumatica: the relative role of IL-6 and its inhibition. *Rheumatol Int.* 2018; 38(9): 1699–1704, doi: [10.1007/s00296-018-4086-1](https://doi.org/10.1007/s00296-018-4086-1), indexed in Pubmed: [29946742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946742/).
46. Braun N, Fritz P, Rieth A, et al. Predictors for treatment success and expression of glucocorticoid receptor in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol.* 2009; 36(10): 2269–2276, doi: [10.3899/jrheum.090075](https://doi.org/10.3899/jrheum.090075), indexed in Pubmed: [19684157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19684157/).

Aleksandra Kulikowska¹, Izabela Dybowska-Gołota¹, Magdalena Krajewska-Włodarczyk²¹Oddział Pediatriczny VI Endokrynologiczno-Diabetologiczny z Pododdziałem Reumatologii, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy w Olsztynie²Klinika Reumatologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Zespół aktywacji makrofagów u 3-letniej dziewczynki w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów powikłanego poszerzeniem lewej tętnicy wieńcowej — trudności diagnostyczne

Macrophage activation syndrome in a 3-year-old girl in the course of systemic form of juvenile idiopathic arthritis complicated by left coronary artery dilatation — diagnostic difficulties

STRESZCZENIE

Do zajęcia tętnic wieńcowych może dojść w przebiegu zapaleń naczyń oraz innych układowych chorób tkanki łącznej. Opisywano przypadki poszerzenia tętnic wieńcowych w guzkowym zapaleniu tętnic, mikroskopowym zapaleniu naczyń, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń czy w toczeniu rumieniowatym układowym. Klasycznie w wieku dziecięcym predylekcją do ich patologii obserwuje się najczęściej w chorobie Kawasaki (KD). Nierozpoznana i nieleczonego Kawasaki może doprowadzić do najcięższego powikłania, jakim są tętniaki tętnic wieńcowych. Podobne powikłania kardiologiczne w postaci anomali tętnic wieńcowych zdarzają się również

w układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (sJIA), jednak częstość ich występowania nie jest znana. Z uwagi na duże podobieństwo cech klinicznych, wyników badań laboratoryjnych, a także predysponowanego wieku pacjentów w obu tych schorzeniach, zwłaszcza we wczesnym stadium, postawienie właściwej diagnozy i wdrożenie odpowiedniego leczenia mogą stanowić nie lada wyzwanie.

W artykule przedstawiono opis zespołu aktywacji makrofagów w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u 3-letniej dziewczynki, powikłanego poszerzeniem lewej tętnicy wieńcowej.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 35–40

Słowa kluczowe: ziarniniakowatości; choroba Kawasaki; choroby autozapalne

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Magdalena Krajewska-
-Włodarczyk
Klinika Reumatologii,
| Wydział Lekarski
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
w Olsztynie
e-mail: magdalenakw@wp.pl

WSTĘP

Przedłużająca się czy nawracająca gorączka u dziecka zawsze budzi niepokój i wymaga wnikliwej diagnostyki. Po wykluczeniu najczęstszych przyczyn, jakimi są powtarzające się infekcje, a następnie choroby rozrostowe głównie układu krwiotwórczego, w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę między innymi choroby autozapalne, chorobę Kawasaki czy układową postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [1].

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (sJIA, *systemic juvenile idiopathic arthritis*) występuje średnio w około 10% (wg różnych źródeł 5–15%) wszystkich przypadków młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jednakże znacznie częściej od innych podtypów jego przebieg obarczony jest śmiertelnością [2]. U dzieci ma ona związek z rozwojem zespołu aktywacji makrofagów (MAS, *macrophage activation syndrome*), który jest niekontrolowanym procesem produkcji ogromnych ilości cytokin prozapalnych prowadzących do rozwoju tak zwanej „burzy cytokinowej”. Jego pełnowymiarowa forma ujawnia się u około 10% pacjentów z sJIA, wariant subkliniczny sięga nawet 40% (zmiany obecne są jedynie w szpiku kostnym), zaś śmiertelność w przypadku jego wystąpienia szacuje się na 8–23% [3].

Według danych epidemiologicznych uogólniona postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów głównie dotyka głównie dzieci pomiędzy 1. a 5. rokiem życia, bez istotnej przewagi żadnej z płci [2]. Nie ma żadnego patognomonicznego objawu ani badania, które jednoznacznie potwierdziłoby rozpoznanie tej choroby [4, 5]. W 1993 roku zespół ekspertów Międzynarodowej Ligi Stowarzyszeń Reumatologii (ILAR, *International League of Associations for Rheumatology*) opracował międzynarodowe kryteria, które mają ułatwić rozpoznanie sJIA, są to: zapalenie przynajmniej jednego lub więcej stawów i/lub gorączka utrzymująca się przez co najmniej 2 tygodnie (udokumentowana przez co najmniej 3 dni), oraz co najmniej 1 spośród następujących objawów: 1) przemijająca zwiewna wysypka rumieniowa, 2) uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, 3) powiększenie wątroby i/lub śledziona, 4) zapalenie błon surowiczych [5].

W dostępnej literaturze opisywano rzadko występujące powikłania kardiologiczne w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, a były to

najczęściej: zapalenie mięśnia sercowego oraz osierdzia [6]. Natomiast w kilku pracach opisywano też przypadki, w których stwierdzano nieprawidłowości w badaniu ECHO samych tętnic wieńcowych, takie jak: poszerzenia obu tętnic wieńcowych, ich nadmierną hiperechogeniczność oraz nieregularność, co w początkowej fazie choroby dawało mylne wrażenie, że ma się do czynienia z pacjentem z niekompletną postacią choroby Kawasakiego [6–8].

OPIS PRZYPADKU

Trzyletnia dziewczynkę przyjęto na Oddział Reumatologiczny z powodu utrzymującej się od 5 dni wysokiej gorączki słabo reagującej na leki przeciwgorączkowe oraz obserwowanych od dobry dolegliwości bólowych prawego podudzia z towarzyszącym niewielkim obrzękiem prawego stawu kolanowego. Przez ostatnie 6 dni rodzice dostrzegli u dziecka także trudności w samodzielnym poruszaniu się. Niepokój wzbudzała też nadmierna drażliwość dziewczynki. Cztery dni przed przyjęciem dziewczynka była konsultowana w poradni POZ, gdzie postawiono rozpoznanie zapalenia gardła i zlecono badania laboratoryjne, w których stwierdzono: podwyższone wykładnik stanu zapalnego: CRP — 5,45 mg/dl (n: < 0,5 mg/dl), OB — 44 mm/h, WBC — $19,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ z przewagą neutrofilów w rozmazie. Lekarz rodzinny zalecił antybiotyk (amoksylinę z kwasem klawulanowym) oraz leki przeciwgorączkowe i przeciwbólowe (paracetamol, ibuprofen).

Dziewczynka pozostawała pod stałą opieką Poradni Kardiologicznej z powodu drożnego otworu owalnego oraz Poradni Okulistycznej z powodu obustronnej szczeliny błony naczyniowej.

Przy przyjęciu na Oddział Reumatologii dziecko gorączkowało > 39°C, było płaczące i rozdrażnione. Podczas wstępnego badania fizykalnego stwierdzono: zaczerwienione i rozpulchnione gardło, na skórze klatki piersiowej i kończynach górnych zejściową bladą różową drobnogrudkową, nieswędzącą wysypkę, powiększone obustronnie podżuchwowe węzły chłonne wielkości około 2 cm (palpacyjnie twarde, spoiste i słabo przesuwalne względem podłoża), a także drobne węzły pachwinowe, natomiast w zakresie układu ruchu koślawość kolan oraz nadmiernie ucieplony prawy staw kolanowy z nieznacznie poszerzonym jego obrysem, ale z zachowaną pełną ruchomością czynną i bierną. Pozostałe stawy wyglądały pra-

widłowo. W kolejnych dobach hospitalizacji nie obserwowano żadnych nieprawidłowości w zakresie układu ruchu, natomiast kilkakrotnie obserwowano zwienne, różowe, grudkowo-plamiste wysypki o zmiennej lokalizacji.

W badaniach laboratoryjnych przy przyjęciu stwierdzono: podwyższone wykładniki stanu zapalnego: CRP — 7,91mg/dl, OB. — 120mm/h, leukocytozę (WBC — $24,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ z przewagą procentową neutrofilów w rozmazie mikroskopowym krwi — 75%), nadpłytkowość (PLT — $665 \times 10^3/\text{mm}^3$), graniczne stężenie hemoglobiny (HGB — 10,2 g/dl), podwyższone stężenie D-dimerów, nieznacznie podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

Stężenie prokalcytoniny (PCT) była prawidłowe, a ferrytyny wynosiło maksymalnie 536 ng/ml. Z pobranych posiewów moczu, kału, krwi i wymazu z górnych dróg oddechowych nie wyhodowano flory patologicznej.

Wśród oznaczonych przeciwciał przeciwko następującym patogenom: wirusom EBV, CMV i HIV, *Toksoplazma gondi*, *Toksocara canis*, gruźlicy (test Quantiferon), *Mycoplasma pneumoniae* oraz ze względu na charakter pracy matki (patolog zwierzęcy) także *Borrelia spp.* i *Francisella tularensis*, otrzymano dodatnie miano przeciwciał w klasie IgG CMV. Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwdrożdżowych (ANA) oraz przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (pANCA, cANCA).

W badaniach obrazowych wykonanych przy przyjęciu uwidoczniło prawidłowy obraz: RTG klatki piersiowej, USG narządów jamy brzusznej oraz ECHO serca. W USG węzłów chłonnych szyi stwierdzono obecność węzłów chłonnych o charakterze odczynowym pod prawym i lewym kątem żuchwy wielkości maksymalnie 23×10 mm oraz drobnych węzłów położonych wzdłuż MOS wielkości do 9 mm. Konsultujący otolaryngolog nie stwierdził żadnych nieprawidłowości w badaniu.

Zadecydowano początkowo o włączeniu do leczenia antybiotyku o szerokim spektrum działania oraz leków przeciwgorączkowych.

W 9. dobie gorączki wykonano kontrolne badanie ECHO serca, w którym uwidoczniło poszerzenie lewej tętnicy wieńcowej (LCA) do 4,8 mm (wcześniej do 2,8 mm). Na podstawie obrazu klinicznego, wyników badań laboratoryjnych oraz niepokojących zmian w badaniu ECHO serca wysunięto podejrzenie niepełnej postaci choroby Kawasaki. Dziewczynka spełniła następujące kryteria: wysoka gorączka trwająca > 5 dni, nieswoista polimorficzna wy-

sypka, limfadenopatia szyjna. W porozumieniu z kardiologiem dziecięcym zdecydowano o natychmiastowym podaniu immunoglobuliny (IVIG) w dawce 2 g/kg mc. i kwasu acetylosalicylowego (ASA) według obowiązujących wytycznych. Przez kolejną dobę dziewczynka nie gorączkowała, po czym zaobserwowano zmianę toru gorączkowego na pojedynczy epizod w godzinach popołudniowo-wieczornych. Ponownie podano immunoglobuliny, jednak kolejna dawka nie miała już wpływu na tor gorączkowy. Nie obserwowano też charakterystycznego dla choroby Kawasaki okołopaznokciowego złuszczenia naskórka.

W 12. dobie gorączki wykonano kontrolne badanie ECHO serca, w którym nie uwidoczniło żadnych nieprawidłowości w ujściach tętnic wieńcowych (LCA 2,3 mm, RCA 1,9 mm). Zadecydowano o utrzymaniu szerokospektralnej antybiotykoterapii, leków przeciwgorączkowych i kwasu acetylosalicylowego w dawkach rekomendowanych dla choroby Kawasaki. Jednak ze względu na uzyskiwaną słabą odpowiedź na zastosowane dotychczas leczenie, zarówno kliniczną (utrzymująca się gorączka z towarzyszącymi potami, limfadenopatia, zwienne wysypki grudkowo-plamiste na tułowiu), jak i wyrażoną w kontrolowanych badaniach laboratoryjnych (nieznaczna regresja CRP, brak normalizacji OB, utrzymująca się leukocytoza z przewagą neutrocytów) podjęto decyzję o rozszerzeniu diagnostyki w kierunku chorób rozrostowych. Po konsultacji z onkologiem dziecięcym wykonano biopsję szpiku kostnego z talerza biodrowego, badanie MRI jamy brzusznej i miednicy mniejszej oraz zlecono chirurgom pobranie węzła chłonnego do badania histopatologicznego. W mielogramie opisano szpik średniobogatokomórkowy, grudkowy z obecnymi wszystkimi układami komórkowymi oraz aktywną granulopoezę z zachowanym torem dojrzewania, dominującym w obrazie szpiku. W materiale uzyskanym z pobranego węzła chłonnego stwierdzono przewlekłe nieswoiste zapalenie. W obrazie MRI jamy brzusznej i miednicy mniejszej nie opisywano istotnych patologii. Dodatkowo wykonano też punkcję lędźwiową, ale ze względu na trudności techniczne uzyskano tylko niewielką ilość płynu mózgowo-rdzeniowego, a oznaczone parametry wskazywały na aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

W 21. i 22. dobie gorączki w kontrolnych badaniach laboratoryjnych obserwowano wzrost stężenia CRP i prokalcytoniny, niewielki spadek wartości OB: ze 120 mm/h do

96 mm/h), w morfologii cytopenię w 2 układach (RBC — $3,4 \times 10^6/\text{mm}^3$, WBC — 3,9 tys./ mm^3 , normalizację liczby PLT przy utrzymującej się wcześniej stale nadpłytkowości $> 600 \text{ tys./mm}^3$), hiperferrytynemię (15 280 ng/ml), wzrost aktywności transaminazy asparaginianowej (AST — 73 U/l), hipertriglicydemię oraz tendencję do obniżania się stężenia fibrynogenu (najniższa wartość 2,48 g/l). Pacjentka spełniła laboratoryjne kryteria MAS w jego przebiegu, opublikowane w 2016 roku przez Ravelli i wsp. [9].

Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych postawiono ostatecznie rozpoznanie MAS w przebiegu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegającego z anomaliami w naczyniach wieńcowych.

Niezwłocznie podano steroidy dożylnie (3 pulsy metyloprednizolonu), a następnie doustne (prednizon) oraz cyklosporynę, uzyskując natychmiastowe całkowite ustąpienie gorączki u dziecka, normalizację CRP, PCT i parametrów morfologii krwi, a także tendencje do obniżania się stężenia ferrytyny (w dniu poprzedzającym wypis do domu 641,4 ng/ml). Dziewczynkę wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym, po 24 dobach hospitalizacji, z zaleceniem kontynuacji leczenia GKS (prednizon) *p.o.* i cyklosporyną oraz kontroli w Poradni Reumatologicznej w wyznaczonym terminie.

Dziewczynka nadal pozostaje pod stałą kontrolą Poradni Reumatologicznej. Do tej pory nie obserwowano żadnego symptomu nawrotu choroby, szczególnie zapalenia stawów. W chwili obecnej pacjentka ma całkowicie odstawione leczenie immunosupresyjne.

DYSKUSJA

Obraz kliniczny pacjenta z uogólnioną postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów we wstępnej fazie choroby bardzo przypomina chorobę Kawasaki [7, 8]. Żadna z wymienionych jednostek nie ma patognomicznego objawu, a diagnoza stawiana jest na podstawie pomocniczych kryteriów diagnostycznych, które w kilku punktach są bardzo zbliżone. W obu przypadkach na pierwszy plan wysuwa się wysoka, nawracająca gorączka. Dodatkowo jednakowoż w badaniu fizykalnym można stwierdzić limfadenopatię szyjną oraz niespecyficzną wysypkę na skórze, natomiast w wynikach badań laboratoryjnych utrzymujące się bardzo wysokie wykładniki stanu zapal-

nego. Podobny jest też wiek pacjentów, których obie te jednostki kliniczne dotyczą.

Układową postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów należy podejrzewać u dziecka, u którego występuje przedłużająca się wysoka gorączka (powyżej 39–40°C), pojawiająca się jedno- lub dwukrotnie w trakcie dnia, typowo w porze wieczornej [2]. Natomiast obserwowana przemijająca, migrująca wysypka ma łososiowy kolor i wygląd grudkowo-klamisty często z centralnym przejaśnieniem. Najczęściej pojawia się na tułowiu i kończynach i nasila się w trakcie szczytu gorączki [2, 5]. W 88% przypadków dochodzi do zapalenia stawów, które u 1/3 pacjentów manifestuje się wyłącznie bólem stawowym na początku choroby. Do typowego zapalenia stawów może dojść po kilku miesiącach, w rzadkich przypadkach po kilku latach. Proces zapalny może dotyczyć każdego stawu, może mieć charakter skąpostawowy lub wielostawowy, często zajęte są symetrycznie duże stawy, takie jak kolana, nadgarstki czy stawy skokowe [5]. Wśród rzadziej stwierdzanych objawów sJIA wymienia się zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Może się ono manifestować rozdrażnieniem, drgawkami, aseptycznym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, w rzadkich przypadkach dochodzi do zaburzeń świadomości [2, 4]. Do zajęcia układu krążenia dochodzi rzadko, najczęściej pod postacią zapalenia osierdzia lub zapalenia mięśnia sercowego [6].

Choroba Kawasaki jest ostrym, układowym zapaleniem małych i średnich naczyń wykazującym predylekcję do zajęcia tętnic wieńcowych. Występuje u dzieci do 5. roku życia. Ze względu na obserwowane objawy często nazywana jest zespołem skórno-śluzówkowo-węzłowym [10, 11]. Schorzenie to klasycznie przebiega w 3 fazach: ostrej, podostrej oraz fazie zdrowienia [12].

Wiodącym symptomem jest wysoka nieustępująca gorączka (zwykle powyżej 39°C), która pojawia się nagle i trwa zwykle 7–14 dni. Jej obecność przez przynajmniej 5 dni jest zarazem podstawową, konieczną do postawienia rozpoznania składową kryteriów diagnostycznych AHA z 2004 roku. Do innych objawów klinicznych ujętych w kryteriach zalicza się: 1) obustronne nieropne zapalenie spojówek, 2) zapalenie gardła i jamy ustnej („malinowy język”, pępkane, błyszczące wargi), 3) zmiany na kończynach: w fazie ostrej rumień i/lub obrzęk dłoni i stóp, natomiast w fazach podostrej i zdrowienia: okołopaznokciowe złuszczenie się naskórka, 4) polimorficzną niecharak-

terystyczną wysypkę, 5) limfadenopatię szyjną, zwykle jednostronną, jeden węzeł musi mieć wielkość $> 1,5$ cm [12]. Do rozpoznania pełnej, czyli klasycznej, postaci choroby Kawasaki muszą być obecne co najmniej 4 z 5 wyżej wymienionych objawów. Do innych symptomów nieujętych w opracowanych kryteriach, a obserwowanych w chorobie Kawasaki można zaliczyć też objawy z OUN, w tym nadmierną drażliwość dziecka, która może być manifestacją nieropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. W przebiegu tej choroby mogą wystąpić również: biegunka, wymioty, bóle stawów, zapalenia stawów czy jałowy ropomocz [10]. Wśród powikłań kardiologicznych wymienia się: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia czy niedomykalności zastawek. Najbardziej niebezpiecznym powikłaniem choroby Kawasaki są jednak występujące u 20–25% nieleczonych dzieci anomalie tętnic wieńcowych [12], rozwijające się po 10. dobie gorączki u 20% nieleczonych dzieci [10]. Ryzyko to jest takie samo w postaci niekompletnej [8].

Lefevre-Utile i wsp. w swojej pracy dotyczącej anomalii tętnic wieńcowych u dzieci w przebiegu sJIA opisali cztery przypadki pacjentów wstępnie zdiagnozowanych jako choroba Kawasaki z powodu stwierdzonych w badaniu ECHO serca nieprawidłowości w obrazie tętnic wieńcowych. Opisywano poszerzenia obu tętnic wieńcowych, ich nadmierną hiperechogeniczność oraz w jednym przypadku nadmierną hiperechogeniczność z nieregularnością przebiegu lewej tętnicy wieńcowej. Tylko jeden z opisywanych pacjentów spełnił wszystkie kryteria choroby Kawasaki, pozostałe przypadki były to postaci niepełne (IKD). Autorów pracy, podobnie jak w przypadku autorów niniejszej pracy, do zmiany rozpoznania zmusił brak adekwatnej odpowiedzi na standardowe leczenie stosowane w chorobie Kawasaki D (2 wlewy IVIG w dawce 2 g/kg mc. w odstępie 36 godzin oraz ASA 50–80 mg/kg mc./dobę). Dopiero po podaniu steroidów systemowych uzyskano poprawę. Niestety 3 pacjentów miało wczesny nawrót i w wyniku dalszego rozwoju choroby sJIA wymagało zastosowania leczenia biologicznego

[6]. W 2008 roku Shin i wsp. zasugerowali, że wstępne zdiagnozowanie pacjenta z sJIA jako niekompletna postać choroby Kawasaki i wynikające z tego konsekwencje zastosowania IVIG może stanowić potencjalną korzyść terapeutyczną również w leczeniu samego sJIA [7].

PODSUMOWANIE

W prezentowanym przypadku pojawienie się w 9. dobie gorączki niereagującej na antybiotykoterapię o szerokim spektrum oraz leki przeciwgorączkowe, wyraźnego poszerzenia lewej tętnicy wieńcowej u pacjentki z limfadenopatią szyjną i niespecyficzną nawracającą wysypką stało się sygnałem do rozpoznania niepełnej postaci choroby Kawasaki (IKD) i wskazaniem do natychmiastowego podania IVIG i ASA według obowiązującego schematu leczenia. Decyzja ta wynikała z potencjalnego zagrożenia rozwojem tętniaków tętnic wieńcowych. W wyniku zastosowanego leczenia zmienił się tor gorączkowy z nieprzerwanego na pojedynczy epizod na dobę, w godzinach wieczornych. Po ponownym kursie IVIG i kontynuacji terapii ASA nadal nie uzyskano całkowitego ustąpienia gorączki ani regresji parametrów zapalnych, natomiast w badaniu ECHO serca obraz ujścia lewej tętnicy wieńcowej uległ całkowitej normalizacji.

Brak pełnej odpowiedzi na zastosowane rekomendowane leczenie wymusił weryfikację rozpoznania klinicznego i postawienia diagnozy układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegającej z zajęciem lewej tętnicy wieńcowej. W chwili postawienia rozpoznania sJIA jednocześnie pacjentka spełniła też laboratoryjne kryteria MAS. Natychmiastowe podanie rekomendowanych pulsów metyloprednizolonu, a następnie kontynuacja terapii doustnymi dawkami prednizonu oraz cyklosporyną przyniosła zadowalający efekt w postaci zarówno całkowitego ustąpienia objawów klinicznych, jak i normalizacji wykładników laboratoryjnych.

Opisywany przypadek był dla autorów pracy wyzwaniem diagnostycznym i terapeutycznym na wielu etapach, dlatego tym bardziej cieszy uzyskana długotrwała remisja choroby.

ABSTRACT

Coronary artery involvement may occur in vasculitis and other systemic connective tissue diseases. Cases of coronary artery dilatation have been reported in nodular arteritis, microscopic vasculitis, granulomatosis with vasculitis, and systemic lupus erythematosus. Classically in childhood, predilection for their pathology is most often observed in Kawasaki disease (KD). Undiagnosed and untreated Kawasaki disease can lead to the most severe complication which is coronary artery aneurysms. Similar cardiac complications in the form of coronary artery

anomalies also occur in systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA), but their incidence is unknown. Due to the similarity of clinical features, laboratory findings and predisposed age of patients in both diseases, especially in the early stages, making the right diagnosis and implementing appropriate treatment can be challenging. We present a description of macrophage activation syndrome in the course of juvenile idiopathic arthritis in a 3-year-old girl, complicated with left coronary artery dilatation.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 35–40

Key words: granulomatosis; Kawasaki disease; autoinflammatory diseases

Piśmiennictwo

1. Jiang H, Yang Z. Severe Recurrent Fever Episodes With Clinical Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Incomplete Kawasaki Disease and Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr.* 2020; 8: 93, doi: [10.3389/fped.2020.00093](https://doi.org/10.3389/fped.2020.00093), indexed in Pubmed: [32211357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211357/).
2. Kumar S. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr.* 2016; 83(4): 322–327, doi: [10.1007/s12098-016-2060-z](https://doi.org/10.1007/s12098-016-2060-z), indexed in Pubmed: [26916892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26916892/).
3. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol.* 2018; 10: 117–128, doi: [10.2147/OARRR.S151013](https://doi.org/10.2147/OARRR.S151013), indexed in Pubmed: [30214327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30214327/).
4. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(9): 931–934, doi: [10.1016/j.autrev.2016.07.004](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.004), indexed in Pubmed: [27392503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27392503/).
5. Woerner A, von Scheven-Gête A, Cimaz R, et al. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11(5): 575–588, doi: [10.1586/1744666X.2015.1032257](https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1032257), indexed in Pubmed: [25843554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25843554/).
6. Lefèvre-Utile A, Galeotti C, Koné-Paut I. Coronary artery abnormalities in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014; 81(3): 257–259, doi: [10.1016/j.jbspin.2013.09.004](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.004), indexed in Pubmed: [24793086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24793086/).
7. Kumar S, Vaidyanathan B, Gayathri S, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis with macrophage activation syndrome misdiagnosed as Kawasaki disease: case report and literature review. *Rheumatol Int.* 2013; 33(4): 1065–1069, doi: [10.1007/s00296-010-1650-8](https://doi.org/10.1007/s00296-010-1650-8), indexed in Pubmed: [21132551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21132551/).
8. Komatsu H, Tateno A. Failure to distinguish systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from incomplete Kawasaki disease in an infant. *J Paediatr Child Health.* 2007; 43(10): 707–709, doi: [10.1111/j.1440-1754.2007.01189.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01189.x), indexed in Pubmed: [17854457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17854457/).
9. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(3): 566–576, doi: [10.1002/art.39332](https://doi.org/10.1002/art.39332), indexed in Pubmed: [26314788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314788/).
10. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13(3): 247–258, doi: [10.1080/1744666X.2017.1232165](https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1232165), indexed in Pubmed: [27590181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27590181/).
11. Singh S, Jindal AK, Pilia RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018; 21(1): 36–44, doi: [10.1111/1756-185X.13224](https://doi.org/10.1111/1756-185X.13224), indexed in Pubmed: [29131549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29131549/).
12. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep.* 2020; 22(10): 75, doi: [10.1007/s11926-020-00941-4](https://doi.org/10.1007/s11926-020-00941-4), indexed in Pubmed: [32924089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32924089/).

Bernadetta Paszkowska¹, Tacjana Barczyńska¹, Sławomir Jeka^{1,2}¹Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. Dr. Jana Biziela w Bydgoszczy²Katedra Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Collegium Medicum im. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

Choroba Stilla u dorosłych powikłana zespołem aktywacji makrofagów

Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease

STRESZCZENIE

Choroba Stilla u dorosłych jest układowym procesem zapalnym o dynamicznym przebiegu i niewyjaśnionej etiologii. Schorzenie charakteryzuje się wysoką, heptyczną gorączką z towarzyszącą wysypką plamisto-grudkową w kolorze łososiowym oraz dolegliwościami bólowymi stawów, limfadenopatią i hepatosplenomegalią. Rozpoznanie choroby Stilla u dorosłych jest często problematyczne, ponieważ nie ma jednoznacznych potwierdzających testów diagnostycznych. W procesie diagnostycznym użyteczne, aczkolwiek nie idealne z punktu widzenia klinicznego, mogą być kryteria klasyfikacyjne według Yamaguchi mające największą czułość (93,5%) oraz kryteria według Fautrel. Około 10–19% przypadków choroby Stilla u dorosłych jest powikłana zespołem aktywacji makrofagów (MAS). U podłoża choroby leży nieprawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego,

w tym limfocytów cytotoksycznych, komórek NK oraz makrofagów. U pacjentów z MAS w przebiegu choroby Stilla bardzo często występują ciężkie powikłania, takie jak zespół ostrej niewydolności oddechowej, zespół wykrzepiania śródnaczyniowego oraz zespół niewydolności wielonarządowej. W leczeniu stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne, jednak większość chorych wymaga leczenia glikokortykosteroidami, które powodują remisję w 75–95% przypadków. W przypadku braku odpowiedzi klinicznej należy rozważyć wybór klasycznych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCH). Leczenie biologiczne odgrywa coraz większą rolę w leczeniu choroby Stilla, szczególnie dotyczy to przypadków przewlekłych i opornych na standardowe leczenie.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 41–46

Słowa kluczowe: choroba Stilla u dorosłych; zespół aktywacji makrofagów; limfohistiocytoza hemofagocytarna

OPIS PRZYPADKU

W pracy przedstawiono przypadek choroby Stilla u dorosłych powikłany zespołem aktywacji makrofagów i niewydolnością wielonarządową. Pacjentka w wieku 32 lat została przyjęta w dniu 8 sierpnia 2019 roku do Kliniki Kardiologii i Chorób Wewnętrznych w stanie ogólnym ciężkim, nieprzytomna po wystąpieniu uogólnionego napadu drgawkowego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono znacznie powiększone węzły chłonne szyjne, potyliczne i pachwi-

nowe (długości do ok. 6 cm) oraz powiększoną śledzionę wyczuwalną > 3 cm poniżej łuku żebrowego. Diagnostyka laboratoryjna wykazała leukopenię — 3,46 G/l, niedokrwistość — hemoglobina 6,6 g/dl, małopłytkowość — 70G/l, podwyższone stężenie kreatyniny — 2,67 mg/dl (współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] 23 ml/min), podwyższone stężenie białka C-reaktywnego — 220mg/l i prokalcytoniny — 14ng/ml, zwiększone stężenie mleczanów — 40mg/dl, triglicerydów — 310mg/dl oraz podwyższoną aktywność aminotransferazy

Adres do korespondencji:lek. Bernadetta Paszkowska
Klinika Reumatologii i Układowych
Chorób Tkanki Łącznej,
Szpital Uniwersytecki Nr 2
im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy
e-mail:
bernadettapaszkowska@gmail.com

asparaginowej — 347 U/l. Szczególną uwagę zwróciły znacznie zwiększone stężenia ferrytyny > 100 000 ng/ml, D-dimerów > 50 000 ng/ml, dehydrogenazymleczanowej (LDH) — 4862 U/l oraz obniżone stężenie fibrynogenu — 1,9 g/l. Na podstawie badania ultrasonograficznego rozpoznano splenomegalię (w osi długiej 141 mm), a na zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej zagęszczenia miąższowe w płucach. Z uwagi na podejrzenie uogólnionego zakażenia pobrano krew obwodową, płyn mózgowo-rdzeniowy oraz mocz na badania mikrobiologiczne. Zastosowano antybiotykoterapię szerokospektralną, a także, z uwagi na stwierdzoną ciężką niedokrwistość, przetoczono preparaty krwipochodne. W pobranych materiałach nie wyhodowano drobnoustrojów chorobotwórczych. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało cechy jałowego zapalenia. W trakcie hospitalizacji wykonano badania serologiczne, nie stwierdzając obecności przeciwciał przeciwjądrowych ani przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi, a poziom czynnika reumatoidalnego był prawidłowy i wynosił 12,5 U. Wykazano obecność przeciwciał CMV IgG (> 500 U/ml) oraz EBV IgG (606 U/ml). Ze względu na powtarzające się napady padaczkowe zmodyfikowano dotychczasowe leczenie farmakologiczne, stosowano wlew kwasu walproinowego. Po uzupełnieniu wywiadu chorobowego ustalono, że pierwsze objawy u pacjentki ujawniły się około 6 miesięcy przed hospitalizacją. Głównymi dolegliwościami były stany gorączkowe, którym towarzyszyła rozlana plamista wysypka lokalizująca się na kończynach dolnych (głównie na zewnętrznych częściach ud) oraz ból i obrzęk stawów kolanowych, skokowych, międzypaliczkowych bliższych. Ponadto występowały zlewne poty, ból gardła oraz niezamierzona utrata masy ciała. Obserwowane objawy spełniały kryteria diagnostyczne zespołu hemofagocytarnego (tab. 1) oraz choroby Stilla według Yamaguchi (tab. 2) — gorączka trwająca > 7 dni, splenomegalia > 3 cm poniżej łuku żebrowego, cytopenia (hemoglobina 6,6 g/dl, płytki krwi 70 G/l), hipertriglicerydemia na czczo > 265 mg/dl, stężenie ferrytyny > 500 µg/l. Na podstawie całościowego obrazu klinicznego oraz kryteriów diagnostycznych, po wykluczeniu zakażenia ogólnoustrojowego, postawiono wstępne rozpoznanie zespołu aktywacji makrofagów w przebiegu choroby Stilla u dorosłych. Przypadek pacjentki konsultowano z Kliniką Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej. Wobec ustalonej diagnozy do leczenia

włączono dożylnie pulsę z metyloprednizolonu (w sumie 3 razy po 1000 mg/dobę), wykonano pilną plazmaferezę oraz przetoczono immunoglobuliny. Po zastosowanym leczeniu obserwowano przejściową poprawę kliniczną, jednak po kilku godzinach wystąpił napad padaczkowy. Chora prezentowała zaburzenia świadomości oraz cechy rozwijającej się niewydolności oddechowej i zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. W tomografii komputerowej nie wykazano krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego. Pacjentka została przekazana na Oddział Intensywnej Terapii celem prowadzenia wentylacji mechanicznej i leczenia nerkozastępczego. Stan chorej nie wymagał podawania katecholamin. W kolejnych dniach obserwowano stopniową poprawę parametrów nerkowych i gazometrycznych oraz prawidłową morfologię. W trzeciej dobie chora została ekstubowana i w stanie ogólnym stabilnym przekazana do Kliniki Chorób Wewnętrznych. Zdecydowano o podaniu kolejnych pulsów metyloprednizolonu (2 razy po 1000 mg/dobę). Po zastosowanym leczeniu obserwowano poprawę stanu klinicznego oraz znamienne obniżenie parametrów stanu zapalnego. Pacjentkę wypisano do domu z zaleceniami przyjmowania prednizonu w dawce 50 mg/dobę oraz zaplanowano hospitalizację w Klinice Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej za dwa tygodnie celem oceny aktywności choroby i kwalifikacji do kolejnego leczenia pulsacyjnego metyloprednizolonem. Przy przyjęciu do Kliniki Reumatologii pacjentka była w stanie ogólnym dobrym, nie stwierdzono obrzęków stawów ani zmian skórnych, jedyną zgłaszaną dolegliwością było krótkotrwałe drżenie rąk podczas wykonywaniu ruchów precyzyjnych. W diagnostyce laboratoryjnej parametry zapalne były prawidłowe, poziom hemoglobiny wynosił 12,6 g/dl, płytki krwi 219 G/l, stężenie ferrytyny 4058 ng/ml. W badaniu ultrasonograficznym opisano powiększenie śledziony do 151 mm w osi długiej. Pacjentka otrzymała pulsę metyloprednizolonu w dawce 2 razy po 1000 mg/dobę z dobrą tolerancją, dołączono do leczenia cyklosporynę w dawce 3 razy po 50 mg/dobę oraz zredukowano dobową dawkę prednizonu do 40 mg/dobę. Zaplanowano ponowną ocenę w Klinice Reumatologii za miesiąc. Chora zgłosiła się w stanie ogólnym dobrym i nie podawała nasilenia dolegliwości. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niższe stężenie ferrytyny (679 ng/ml), terapeutyczne stężenie cyklosporyny (174,8 ng/ml)

oraz podwyższone wartości transaminaz (ALAT 481 U/l, AST 116 U/l). Po wykluczeniu przyczyn wirusologicznych wysunięto podejrzenie polekowego uszkodzenia wątroby. Wobec powyższego wstrzymano czasowo leczenie cyklosporyną oraz zmodyfikowano leczenie przeciwzapalne, obserwując znamienne spadki poziomu transaminaz w ciągu kilku dni. Pacjentkę wypisano do domu w stanie dobrym. Chora regularnie zgłaszała się do Kliniki w odstępach średnio miesięcznych — otrzymała łącznie dziesięć cykli pulsów metyloprednizolonu z dobrą tolerancją. W trakcie procesu leczniczego systematycznie redukowano dobową dawkę prednizonu przyjmowanego doustnie. Nie obserwowano nawrotu dolegliwości ani istotnego pogorszenia parametrów laboratoryjnych. Po około roku od postawienia rozpoznania (3 tygodnie od ostatniej hospitalizacji w Klinice Reumatologii) pacjentka zgłosiła się na Szpitalny Oddział Ratunkowy z zażółceniem powłok skórnych, dolegliwościami bólowymi w prawym podżebrzu oraz stanem podgorączkowym. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono cechy ostrej niewydolności wątroby: aminotransferaza asparaginowa (AST) — 3400 U/l, aminotransferaza alaninowa (ALT) — 2480 U/l, bilirubina — 19,7 mg/dl, fosfataza zasadowa — 171 U/l, gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP) — 80 U/l, wskaźnik INR — 2,05. W badaniu ultrasonograficznym uwidoczono powiększenie wątroby do 170 mm w osi długiej, nie stwierdzając poszerzenia dróg żółciowych wewnątrz- i zewnątrz-wątrobowych. Pacjentkę przyjęto do Kliniki Gastroenterologii, gdzie wykonano diagnostykę laboratoryjną i obrazową (badania wirusologiczne w kierunku autoimmunologicznego zapalenia wątroby, stężenie miedzi oraz ceruloplazminy). W angiografii tomografii komputerowej jamy brzusznej nie potwierdzono zakrzepicy układu wrotnego, a w ultrasonografii dopplerowskiej stwierdzono prawidłowe przepływy w żyłach wrotnej i śledzionowej oraz w zakresie krążenia trzewnego, a także nie uwidoczono cech krążenia obocznego. W badaniu echokardiograficznym nie wykazano nieprawidłowości. Pacjentka otrzymała puls metyloprednizolonu (1000 mg/dobę przez 6 dni), preparat albumin (2 razy 20 g/dobę), ornitynę (20 g/dobę), ryfaksyminę (400 mg 3 razy dziennie) oraz sylimarynę. W kontrolnych badaniach laboratoryjnych krwi stwierdzono wzrost stężenia bilirubiny całkowitej — 29 mg/dl, amoniaku — 1,85 μ g/ml oraz wskaźnika INR — 2,7. Wykonano zabieg pla-

zmaferezy oraz podano preparat immunoglobulin. Pomimo stosowanego leczenia obserwowano narastające stężenie bilirubiny — 44 mg/dl, amoniaku — 1,01 μ g/ml, wskaźnika INR — 6,14 oraz spadek poziomu transaminaz. Z uwagi na całość obrazu klinicznego pacjentkę przekazano do Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej w Gdańsku celem dalszego leczenia i kwalifikacji do przeszczepienia wątroby.

OMÓWIENIE

Choroba Stilla u dorosłych (AOSD, *adult-onset Still's disease*) jest układowym procesem zapalnym o niezwykle ostrym początku i dynamicznym przebiegu. Etiologia schorzenia nie została wyjaśniona, chociaż przyczynę upatruje się w czynnikach infekcyjnych, takich jak wirus różyczki, echowirus-7, EBV, CMV, HBV, HCV, wirus grypy czy parwowirus B-19. Pod uwagę bierze się również predyspozycję genetyczną do zachorowania u osób będących nośnikami antygenów HLA-B17, B18, B35 oraz DR2 [1–3]. Warto nadmienić, że w badaniach serologicznych u pacjentki w omawianym przypadku stwierdzono przebyte infekcje CMV IgG(+) IgM(-) oraz EBV IgG(+) IgM(-). Do charakterystycznych objawów choroby należą: wysoka gorączka o charakterze heptycznym (najczęściej występują jeden lub dwa szczyty gorączki i temperatura przekracza 39°C), wysypka plamisto-grudkowa w kolorze łososiowym pojawiająca się najczęściej na kończynach i tułowi oraz dolegliwości bólowe stawów. Ponadto można zaobserwować ostre zapalenie gardła, limfadenopatię oraz hepatosplenomegalię. **Około 75% chorych pierwsze dolegliwości zgłasza przed 35. rokiem życia** [1–2, 4]. Niezwykle rzadko w przebiegu choroby mogą wystąpić: jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, neuropatia obwodowa, podostre kłębuszkowe i śródmiąższowe zapalenie nerek oraz amyloidoza [5]. Ostatnie badania sugerują, że istnieją dwa fenotypy choroby Stilla u dorosłych: fenotyp systemowy, którego objawy są ogólnoustrojowe oraz fenotyp przewlekłego zapalenia wielostawowego. Ta fenotypowa dychozomia zaznacza się także w odmiennych zaburzeniach równowagi cytokin, mianowicie w postaci systemowej dominuje produkcja interleukin: IL-1 β , IL-18 oraz interferonu γ (INF- γ), natomiast w przewlekłej postaci wielostawowej interleukin: IL-6, IL-8, IL-17 oraz czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*). Powyższe różnice mogą

mieć implikacje terapeutyczne [6]. **Chociaż większość przypadków choroby Stilla u dorosłych ma łagodny przebieg, to 10–19% powikłana jest zespołem aktywacji makrofagów (MAS, macrophage activation syndrome)** [7]. Zespół aktywacji makrofagów to reaktywna postać limfohistocytozy hemofagocytarnej (HLH, *haemophagocytic lymphohistiocytosis*), u podłoża której znajduje się nieprawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego, w tym limfocytów cytotoksycznych, komórek NK oraz makrofagów. Warto zwrócić uwagę, że kluczową rolę w mechanizmach cytotoksycznych przypisuje się perforynie, której zadaniem jest uszkodzenie błony komórki docelowej [8–10]. To właśnie defekt tego specyficznego białka może prowadzić do nieefektywnej eliminacji patogenu, a w rezultacie nadmiernej stymulacji i proliferacji makrofagów oraz produkcji cytokin prozapalnych, w tym INF- γ , TNF- α , czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów oraz licznych interleukin: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18 [8, 11–13]. Nadmiernie pobudzone komórki żerne naciekają narządy, w tym wątrobę, śledzionę, węzły chłonne, ośrodkowy układ nerwowy oraz dochodzi do hemofagocytozy komórek krwiotwórczych w szpiku kostnym, co w efekcie objawia się uogólnionym stanem zapalnym i cytopenią we krwi obwodowej. W badaniu histopatologicznym szpiku kostnego można zaobserwować nagromadzenie dobrze zróżnicowanych makrofagów wykazujących aktywność hemofagocytarną. **Zespół aktywacji makrofagów w przebiegu chorób układowych często prowadzi do ciężkich powikłań, takich jak zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, acute respiratory distress syndrome), zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC, disseminated intravascular coagulation) oraz zespół niewydolności wielonarządowej (MODS, multiple organ dysfunction syndrome).** W obrazie klinicznym mogą także wystąpić objawy neurologiczne, cechy niewydolności wątroby oraz dysfunkcja mięśnia sercowego [11, 14, 15, 19]. W publikacji Wang R i wsp. zaprezentowano badanie, w którym dominującym objawem u pacjentów z chorobą Stilla dorosłych (AOSD) powikłaną zespołem aktywacji makrofagów (MAS) w porównaniu z AOSD bez MAS była niewydolność wątroby [7]. Badania laboratoryjne odzwierciedlają postępującą niewydolność wielonarządową i prezentują niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenię, ale także zaburzenia koagulologiczne, takie jak zmniejszone stężenie fibrynogenu oraz

wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APPT) i czasu protrombinowego (PT). Warto jednak podkreślić, że w przypadku chorób układowych tkanki łącznej leukocytoza i nadpłytkowość występujące w stanie zapalnym mogą maskować cytopenię będącą skutkiem fagocytozy. W większości przypadków czynnik reumatoidalny i przeciwciała przeciwjądrowe są nieobecne. **Wysoka śmiertelność obserwowana w chorobie Stilla u dorosłych powikłaną MAS sprawia, że konieczne jest szybkie postawienie rozpoznania oraz wdrożenie leczenia.** Niemniej podobieństwo obrazu klinicznego pomiędzy MAS a zaostrzeniem AOSD oraz brak specyficznych markerów laboratoryjnych mogą utrudnić wczesne postawienie diagnozy. Dotychczasowe badania podają, że histiocyty hemofagocytarne są często obserwowane w szpiku kostnym i wątrobie pacjentów z MAS, jednakże ich występowanie w tych narządach nie jest specyficzne i może nie być widoczne na wczesnym etapie MAS [4, 16]. **W procesie diagnostycznym użyteczne, aczkolwiek nie idealne z punktu widzenia klinicznego, mogą być kryteria klasyfikacyjne według Yamaguchi mające największą czułość (93,5%) oraz kryteria według Fautrel [2, 17].** Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi (EULAR, *European League Against Rheumatism*)/Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, *American College of Rheumatology*)/Międzynarodowa Organizacja Badawcza Reumatologów Dziecięcych (PRINTO, *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation*) opracowała w 2016 roku kryteria klasyfikacji zespołu aktywacji makrofagów występującym w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów. W publikacji Ahn SS i wsp. dokonali oceny EULAR/ACR/PRINTO 2016 u pacjentów z AOSD powikłaną MAS, uznając je za potencjalnie przydatne, chociaż obarczone wysokim ryzykiem błędu. Kryteria były spełnione, jeśli stężenie ferrytyny wynosiło > 684 ng/ml oraz stwierdzono co najmniej 2 z 4 parametrów: płytki krwi \leq 181 G/l, aminotransferaza asparaginowa > 48 U/l, triglicerydy > 156 mg/dl, fibrynogen \leq 360 mg/dl [15]. W wielu opracowaniach zwrócono uwagę, że **stężenie ferrytyny w chorobie Stilla u dorosłych, szczególnie powikłanej MAS osiąga wyjątkowo często wysokie wartości (> 4000 ug/l), dlatego ten parametr uznaje się za jeden z ważnych markerów diagnostycznych oraz za wskaźnik aktywności choroby wykorzystywany do monitorowania skuteczności leczenia** [1, 11, 18]. Oprócz całkowitego stężenia ferrytyny zaleca się ozna-

czenie stężenia glikozylowanej ferrytyny, której stężenie w AOSD jest znacznie obniżone (< 20%) [2, 20]. W omówionym procesie leczniczym obserwowano stopniowe obniżenie stężenia ferrytyny — w dniu przyjęcia wynosił > 100 000 ng/ml, natomiast po 9 miesiącach terapii 273 ng/ml.

Leczenie choroby Stilla u dorosłych nie ma charakteru przyczynowego i ma za zadanie przede wszystkim zmniejszyć nasilenie objawów klinicznych. Wykorzystywane są niesteroidowe leki przeciwzapalne, których skuteczność jest jednak ograniczona. **Zdecydowana większość chorych wymaga leczenia**

glikokortykosteroidami, które powodują remisję w 75–95% przypadków. W razie braku odpowiedzi klinicznej należy rozważyć wybór klasycznych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCH) jak metotreksat czy cyklosporyna oraz dożylnie wlewy immunoglobulin. Terapia biologiczna odgrywa coraz większą rolę w leczeniu choroby Stilla u dorosłych, szczególnie dotyczy to przypadków przewlekłych i opornych na terapie standardowe. Dotychczas stosowanymi lekami biologicznymi były anakinra, tocilizumab, kanakinumab, infliximab oraz etanercept [2–4, 17].

ABSTRACT

Adult-onset Still's disease is a systematic inflammatory disease of dynamic course and unknown etiology. This disease has typical symptomatology includes: high hectic fever, skin rash, joint pain, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. The diagnosis of Still's disease is often problematic because there are no clear-cut confirmatory diagnostic tests. Therefore, classifications such as the Yamaguchi criteria having the highest sensitivity (93.5%) and the Fautrel criteria seem to be helpful. Macrophage activation syndrome (MAS) is reactive form of hemophagocytic lymphohistiocytosis, which background is immune system dysfunction, including cytotoxic lymphocytes, NK cells and

macrophages. MAS may complicate 10–19% Still's disease cases and has dangerous course as acute respiratory distress syndrome (ARDS), disseminated intravascular coagulation (DIC) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are used for treatment, but most patients require treatment with corticosteroids, which cause remission in 75–95% of cases. If there is no adequate response to the therapy addition of synthetic disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or biological treatment should be considered.

Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1: 41–46

Key words: adult-onset Still's disease; macrophage activation syndrome; haemophagocytic lymphohistiocytosis

1. Zimmermann-Górska I. Reumatologia Kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009: 541–547.
2. Leszczyński P, Pawlak-Buś K, Szafranski T. Choroba Stilla u dorosłych jako przyczyna gorączki o niejasnej etiologii. Postępy Nauk Medycznych. T. XXV. 2012; 2.
3. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis. 2006; 65(5): 564–572, doi: [10.1136/ard.2005.042143](https://doi.org/10.1136/ard.2005.042143), indexed in Pubmed: [16219707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16219707/).
4. Ahn SS, Yoo BW, Jung SM, et al. Application of the 2016 EULAR/ACR/PRINTO Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome in Patients with Adult-onset Still Disease. J Rheumatol. 2017; 44(7): 996–1003, doi: [10.3899/jrheum.161286](https://doi.org/10.3899/jrheum.161286), indexed in Pubmed: [28412707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412707/).
5. Puszczewicz M. Wielka Interna Reumatologia. Med. Trib. Pol. Medical Tribune Polska, Warszawa 2016: 267–271.
6. Vercruyse F, Barnetche T, Lazaro E, et al. Adult-onset Still's disease biological treatment strategy may depend on the phenotypic dichotomy. Arthritis Res Ther. 2019; 21(1): 53, doi: [10.1186/s13075-019-1838-6](https://doi.org/10.1186/s13075-019-1838-6), indexed in Pubmed: [30755262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30755262/).
7. Wang R, Li T, Ye S, et al. Macrophage activation syndrome associated with adult-onset Still's disease: a multicenter retrospective analysis. Clin Rheumatol. 2020; 39(8): 2379–2386, doi: [10.1007/s10067-020-04949-0](https://doi.org/10.1007/s10067-020-04949-0), indexed in Pubmed: [32130578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130578/).
8. Lewandowska M, Brzosko M. Macrophage activation syndrome in the course of adult-onset Still's disease – a case report. Pomeraniani J Life Sci. 2018; 63: 35–39.
9. Kelly A, Ramanan AV. Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2007; 19(5): 477–481, doi: [10.1097/BOR.0b013e32825a6a79](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32825a6a79), indexed in Pubmed: [17762614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762614/).
10. Grom AA, Mellins ED. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. Curr Opin Rheumatol. 2010; 22(5): 561–566, doi: [10.1097/01.bor.0000381996.69261.71](https://doi.org/10.1097/01.bor.0000381996.69261.71), indexed in Pubmed: [20517154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20517154/).
11. Zoń-Giebel A, Giebel S. Zespół aktywacji makrofagów – reaktywna postać limfohistiocytozy hemofagocytarnej. Reumatol. 2008; 46: 21–26.

Piśmiennictwo

12. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Kumar V, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 1999; 286(5446): 1957–1959, doi: [10.1126/science.286.5446.1957](https://doi.org/10.1126/science.286.5446.1957), indexed in Pubmed: [10583959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10583959/).
13. Emmenegger U, Schaerb DJ, et al. C. Larroche C, Hemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly*. 2005; 50: 689–698.
14. Zalewska J, Napiórkowska-Baran K, et al. Zespół aktywacji makrofagów (macrophage activation syndrome, MAS) w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej. *Alergia Astma Immunologia*. 2018; 23(1): 7–13. (DO POTWIERDZENIA ODNOŚNIK)
15. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, American College of Rheumatology. 2016.
16. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12(5): 259–268, doi: [10.1038/nrrheum.2015.179](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.179), indexed in Pubmed: [27009539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27009539/).
17. Van de Laar M, Vonkeman H, Bresnihan B. Miscellaneous inflammatory arthritides: adult Still's disease and sarcoidosis. In: Bijlsma J. ed. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*. First Edition. BMJ Publishing Group, London 2009: 149–154.
18. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14(5): 548–552, doi: [10.1097/00002281-200209000-00012](https://doi.org/10.1097/00002281-200209000-00012), indexed in Pubmed: [12192253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12192253/).
19. Umeda M, Origuchi T, Fujikawa K, et al. Hemophagocytic syndrome and inflammatory myopathy with abundant macrophages in a patient with adult-onset Still's disease. *Intern Med*. 2014; 53(20): 2385–2389, doi: [10.2169/internalmedicine.53.1081](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1081), indexed in Pubmed: [25318809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25318809/).
20. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14(10): 603–618, doi: [10.1038/s41584-018-0081-x](https://doi.org/10.1038/s41584-018-0081-x), indexed in Pubmed: [30218025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218025/).

Wiesław Romanowski — wspomnienie

Z początkiem roku odszedł od nas Wiesław Romanowski, wspaniały lekarz i społecznik, który swą wiedzą i serdecznością uzdrowił niejedno ciało i duszę.

Doktor nauk medycznych Wiesław Romanowski urodził się 19 stycznia 1933 roku w Rogowie, w woj. łódzkim. Młodzieńcze lata spędził, przeprowadzając się to tu, to tam, podążając z rodziną za swym ojcem kolejarzem. Na dłużej osiedlił się w Gnieźnie, gdzie skończył Liceum Ogólnokształcące, a następnie uzyskał tytuł felczera w Państwowej Szkole Felczerskiej przy ul. Mieczysława. Gdy tylko pojawiła się możliwość zdobycia dalszego wykształcenia na Akademii Medycznej, razem z kolegami zasiedli do książek, by odbyć egzaminy i dostać się na II rok studiów lekarskich. Tytuł lekarza zdobył na poznańskiej uczelni w 1958 roku i za sprawą mojej wspaniałej babci Bożeny, którą poślubił w 1955 roku, rozpoczął swoją pracę w Śremie. Od tego też roku, jako pracownik Instytutu Reumatologii w Warszawie, współtworzył reumatologię w Wielkopolsce. Powstał Zakład Leczenia i Szkolenia Zawodowego Reumatyków, który gromadził inwalidów z całego kraju, by mogli przyuczyć się nowego zawodu i z większą wiarą we własne możliwości wrócić do swoich środowisk. Razem z inżynierem Paulem opracowywali autorskie zestawy stanowisk do testowania podstawowych chwytów ręki na narzędziach pracy, przyrządy do oceny jakości i siły chwytu ręki (cztery z tych przyrządów weszły do produkcji seryjnej). Przez 38 lat (1964–2002) był dyrektorem placówki, która pod jego prężnym kierownictwem stawała się znanym i bardzo cenionym miejscem kompleksowego leczenia i rehabilitacji, funkcjonującej aktualnie pod nazwą Wielkopolski Ośrodek Reumatologiczny. W pamięci pracowników i pacjentów zapisał się jako postać o niezwy-



kle ciepłym sercu i łagodnym usposobieniu. „Nikt lepiej niż Pan nie rozumie takich pojęć, jak cierpienie, leczenie, pomoc. Nikt też jak Pan nie przekuł tych pojęć w tak godny sposób na praktyczną, codzienną działalność” – takimi słowami pisało o doktorze Nadnoteckie Towarzystwo Społeczno-Kulturalne w Pile.

W uznaniu za swoje dokonania został odznaczony Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski (1977 r.), otrzymał Nagrodą Specjalną Pierwszego Stopnia Ministra Zdrowia (1988 r.), odznakę honorową „Za Zasługi dla Województwa Wielkopolskiego” nadaną przez marszałka województwa i „Medal im. E. Piaseckiego” nadany przez Rektora i Senat Akademii Wychowania Fizycznego w Poznaniu (2002 r.) oraz medal Labor Omnia Vincit Towarzystwa im. H. Cegielskiego (2007 r.). Z dziedziny reumatologii wymienić należy takie wyróżnienia, jak: Salix Aurea — statuetka przyznana przez Wielkopolską Fundację Reumatologiczną (2003 r.), honorowe członkostwo Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego od 2004 r. oraz tytuł „Dobrego Ducha Reumatologii Wielkopolskiej” przyznanego przez Poznański Oddział PTR (2011 r.). Doktor Wiesław Romanowski dwukrotnie (w 1975 i 1996 r.) był powołany na stanowisko konsultanta wojewódzkiego.

Swą energię i umiejętność zjednywania innych wykorzystywał także na innych polach — działał na rzecz środowiska lokalnego, będąc przez 10 lat Prezesem Towarzystwa Miłośników Śremu oraz pełnił funkcję Przewodniczącego Komisji Zdrowia, Rodziny i Polityki Społecznej Sejmiku Wielkopolskiego. Był współzałożycielem śremskiego Koła Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. Od początku swej pracy prowadził szeroko pojętą działalność na rzecz osób niepełnosprawnych i przewlekle chorych.

Przez ponad 20 lat był członkiem Zarządu Wojewódzkiego Towarzystwa Walki z Kalectwem, za co otrzymał „Medal TWK”. Został także wyróżniony Odznaką Honorową Zasłużonego Działacza Związku Inwalidów Wojennych.

Każdy, kto miał szczęście spotkać się z doktorem Wiesławem Romanowskim, wyno-

sił z tego spotkania uśmiech i nadzieję. Liczni pacjenci przyjeżdżający do Ośrodka Reumatologicznego nadal często wspominają, z jaką życzliwością i cierpliwością byli przyjmowani przez „Seniora” i ile mu zawdzięczają. Życzymy sobie, byśmy potrafili godnie kontynuować Jego dzieło.

*Anna Kwaśniewska
wnuczka, rezydent reumatologii*

 **Cosentyx**[®]
sekukinumab

PIERWSZE I JEDYNE
w pełni ludzkie przeciwciało
monoklonalne anty IL-17A¹

- ✓ Zarejestrowany w leczeniu ZZSK, ŁZS, łuszczycy i nr-axSpA¹
- ✓ Dostępny w ramach Programów Lekowych*
- ✓ **SZYBKA** redukcja bólu²
- ✓ Potwierdzona **WYSOKA I TRWAŁA SKUTECZNOŚĆ**^{2,3,4}
- ✓ Korzystny profil **BEZPIECZEŃSTWA**^{2,3,4}

1. Aktualna Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx. 2. McInnes I et al. Secukinumab provides rapid and sustained pain relief in psoriatic arthritis over 2 years: results from the FUTURE 2 study. *Arthritis Research & Therapy*. 2018; 20:113. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1610-3>. 3. Baraliakos X et al. Long-term effects of interleukin-17A with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-years efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018; 36:50-55. 4. Braun J et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-years from the MEASURE 1 study. *Rheumatology*. 2019; Volume 58, Issue 5: 859-868. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key37>.

* B.35, B.36, B.47